

BEDEUTUNG
VON
CARCINOEMBRYONALEM ANTIGEN
UND
SCHWANGERSCHAFTSASSOZIIERTEM
ALPHA-2-GLYKOPROTEIN
BEI NIEREN- UND BLASENKARZINOM

Dirk Reichel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0039

AUS DER UROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. E. SCHMIEDT

BEDEUTUNG VON CARCINOEMBRYONALEM ANTIGEN UND
SCHWANGERSCHAFTSASSOZIIERTEM ALPHA-2-GLYKOPROTEIN
BEI NIEREN- UND BLASENKARZINOM

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN
AN DER LUDWIG MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON
DIRK REICHEL
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H.-W. Bauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.05.1986

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Patientencharakteristik

2.1.1. Nierenkarzinom

2.1.2. Blasenkarzinom

2.2. Methode

2.2.1. Bestimmung des alpha-2 PAG

2.2.2. Bestimmung des CEA

2.3. Normgrenzen

3. ERGEBNISSE

3.1. Nierenkarzinom

3.1.1. CEA beim Nierenkarzinom

3.1.2. Alpha-2 PAG beim Nierenkarzinom

3.1.3. CEA und alpha-2 PAG beim Nierenkarzinom

3.2. Blasenkarzinom

3.2.1. CEA beim Blasenkarzinom

3.2.2. Alpha-2 PAG beim Blasenkarzinom

3.2.3. CEA und alpha-2 PAG beim Blasenkarzinom

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATURVERZEICHNIS

LEBENS LAUF

1. Einleitung

Das Nierenkarzinom ist ein Tumor, der sich durch langanhaltende Symptomarmut auszeichnet. Die schmerzlose Makro- und Mikrohämaturie infolge einer Tumordinfiltration in das Nierenbecken stellt mit 60-70% das häufigste Erstsymptom eines Nierentumors dar (1, 2), wobei jedoch durchschnittlich etwa 6-12 Monate bis zur Diagnosestellung verstreichen (3). Die klassische Trias Makrohämaturie, Flankenschmerz und palpabler Tumor, die sich in 5-20% der Fälle nachweisen läßt (1, 4, 5), ist Ausdruck einer weit fortgeschrittenen Erkrankung und muß prognostisch als äußerst ungünstig eingestuft werden. Andere Hinweiszeichen, wie spontaner Auftritt einer Varikozele jenseits des 30. Lebensjahres (6, 7), starker Gewichtsverlust, Fieberschübe durch tumorspezifische Pyrogene (8), tumorbedingte Hypertonie oder das Stauffer-Syndrom (9), eine ungewöhnliche Leberdysfunktion mit Erhöhung von alkalischer Phosphatase, alpha-2-Globulin und gamma-GT sowie Erniedrigung von Albumin und Quick-Wert sind selten oder relativ unspezifisch, weshalb die Diagnosestellung Nierenkarzinom meist erst sehr spät erfolgt (3).

Da andererseits die von Robson 1963 inaugurierte Technik der radikalen Tumornephrektomie mit Lymphadenektomie die 5-Jahresheilungsquote zwar von etwa 30% auf etwa 50% ansteigen ließ, aber sich diese Erfolgsquote mit den bisher zur Verfügung stehenden Möglichkeiten kaum mehr verbessern lassen (10), sind die Bemühungen darauf ausgerichtet, durch geeignete Verfahren die Frühdiagnostik und Verlaufskontrolle der Erkrankten zu

verbessern und damit eine bessere Ausgangsbasis für eine kurable Therapie und Prognoseverbesserung zu erreichen.

Die Chemotherapie dürfte weiterhin im Hintergrund bleiben, da die ausgesprochene Heterogenität der Tumoren (11), insbesondere in der Verteilung und Größe der proliferativen Kompartimente (12), ein nahezu unlösbares Problem für diese Therapieform darstellt (13). Dagegen scheinen sich immunologische Aspekte bei der Diagnose und Therapie des Nierenkarzinoms immer mehr in Vordergrund zu schieben. Es ist einer der wenigen menschlichen Tumoren bei denen spontane Regression in allerdings nur weniger als 1% der Fälle vorkommt (14). Das Verschwinden von Lungenmetastasen ist in einer Reihe von Fällen zweifellos dokumentiert (14). Es besteht die Möglichkeit, daß spontane Regression von Metastasen durch das Entfernen des Primärtumors, also durch Verkleinerung der Tumormasse, induziert wird (14). Diese weist auf immunologische Kontrollmechanismen und auf besondere Beziehungen zwischen dem Wirtsorganismus und dem Tumor hin.

Im Gegensatz zum Nierenkarzinom können über das Blasenkarzinom Aussagen hinsichtlich seiner Ätiologie gemacht werden. Als exogene Karzinogene finden sich aromatische Amine, die nach einer Latenzzeit zwischen 18 und 45 Jahren zu einer erhöhten Inzidenz des Blasenkarzinoms führen (15). Etwas kontrovers scheint noch die Diskussion über die Bedeutung des Zigarettenrauchens, wobei aber allgemein ein 2-5 x höheres Risiko von Rauchern anerkannt wird. Als endogene Karzinogene wurden die bei abnormen Tryptophan-

stoffwechsel anfallenden Orthoaminophenole angeschuldigt (15). Sie können sowohl durch gestörten Tryptophanabbau bei Rauchern, wobei die Nikotinsäure nicht entstehen kann, als auch durch Pyridoxinmangel (Vit. B 6), welches ein für den Tryptophanabbau notwendiges Coenzym darstellt, entstehen. Ebenso führen chronische Entzündungszustände und Urinstase zu einem erhöhten Karzinomrisiko. Wie beim Nierenkarzinom ist auch hier die Hämaturie in 80% der Fälle das Karinalsymptom, während Brennen bei der Miktion in 30% der Fälle als erstes Symptom gesehen wird (15). In abnehmender Häufigkeit und zunehmend schlechterer Prognose finden sich noch Pollakisurie, Rückenschmerzen und suprapubische Schmerzen (5). Bei stark fortgeschrittenem Größenzwachstum kann es auch zu Nierenbeckenstauung, einer unteren Einflußstauung oder zu Nerveninfiltrationen kommen (15).

Verschiedene Arbeiten, die die immunologischen Ansatzpunkte beim Blasenkarzinom herausstellen wollten, wie die Darstellung tumorspezifischer Blasenkarzinomantigene (16) und die spezifische Zytotoxizität der Lymphozyten von Blasenkarzinompatienten (17), waren in ihren Ergebnissen nicht reproduzierbar oder bedürfen einer kritischeren Interpretation. Die Quintessenz der verschiedenen Arbeiten, die sich mit der Immunologie des Blasenkarzinoms beschäftigen, lautet, daß die positive oder negative lymphozytäre Reaktivität in vitro eine vollkommen unterschiedliche klinische Signifikanz, je nach Stadium der klinischen Bedingungen oder der Art der Therapie zum Zeitpunkt der Testung

besitzt.

Die obengenannten Aspekte sind ein deutlicher Hinweis auf die Bedeutung des Immunsystems in Genese und Verlauf des Nierenkarzinoms und in geringerem Maße auch des Blasenkarzinoms.

Das CEA gilt als klassischer Tumormarker. Im Jahre 1965 wurde diese Substanz erstmals von Gold und Freedman isoliert. CEA ist ein hitzebeständiges Glykoprotein, in Perchlorsäure löslich und besitzt ein Molekulargewicht von etwa 180.000 Dalton (18). Es besteht zu 50 bis 75% aus Kohlenhydraten. CEA wurde zuerst aus gastrointestinalen Tumoren und aus den intestinalen Geweben von Embryonen während der ersten beiden Schwangerschaftstrimester isoliert. Auch in normalen intestinalen Geweben kann CEA nachgewiesen werden. Dank der empfindlichen immunologischen Bestimmungsmethoden wurde es möglich, den CEA-Serumspiegel bei gesunden Personen (Normalwert unter 3 ng/ml) zu bestimmen. Erhöhte CEA-Spiegel finden sich vor allem bei Patienten mit gastrointestinalen Karzinomen, mit Mamma- und Lungenkarzinomen, sowie mit Karzinomen der Ovarien und des Pankreas. Auch bei Patienten mit einem Blasenkarzinom können die CEA-Spiegel im Urin in 80% der Fälle erhöht sein. Transitorisch erhöhte CEA-Spiegel fand man auch bei einem geringen Prozentsatz von Patienten mit bestimmten gutartigen Erkrankungen, wie z. B. alkoholischer Leberzirrhose, gastrointestinalen Infektionen, Pankreatitis oder Lungenerkrankungen (18, 19, 20). Da erhöhte CEA-Spiegel auch bei Rauchern vorkommen, verbietet sich die Anwendung des CEA-Tests als Suchtest für Krebs-erkrankungen in einer asymptomatischen Population (21).

Wesentlich weniger untersucht ist das schwangerschafts-assoziierte alpha-2 Glykoprotein, ein aus zwei Peptidketten bestehendes hochmolekulares Plasmaprotein mit einem Kohlenhydratgehalt von 12% und der elektrophoretischen Beweglichkeit eines alpha-2 Globulins (22). Es ist von mehreren Autoren beschrieben worden (23, 24, 25, 26, 27, 28a) und wird nach deren Vereinbarung (29) als alpha-2 PAG (Pregnancy associated glykoprotein) bezeichnet. Es kommt in Spuren in allen Seren vor. Seine Konzentration steigt während der Schwangerschaft und bei oraler Östrogenzufuhr in charakteristischer Weise an. Als Ort der Synthese werden die Leber und die Leukozyten angenommen (30). Die biologische Funktion ist weitgehend unbekannt. Es ist kein Tumormarker, sondern scheint ein Indikator der sekundären Immunantwort auf die Interaktion des tumortragenden Organismus auf den Tumor zu sein. In vitro konnte eine immunsuppressive Wirkung nachgewiesen werden (28b, 31, 32).

Alpha-2 PAG hat in den letzten Jahren zunehmendes Interesse gefunden, nachdem erhöhte Serumspiegel bei Patienten mit Mamma- und Genitalkarzinomen (33, 34, 35, 36, 37), Bronchialkarzinomen (38) und Melanomen (39) nachgewiesen werden konnten und eine Korrelation zwischen dem Anstieg der Serumkonzentration und dem Auftreten von Metastasen hergestellt wurde (33, 40). In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob im Verlauf von Nieren- und Blasenkarzinom durch die Bestimmung von CEA, alpha-2 PAG oder beiden zusammen Aussagen über Diagnose, Staging oder Verlauf dieser beiden Tumoren gemacht werden können.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Patientencharakteristik

2.1.1. Nierenkarzinom

Es wurde von 102 Patienten mit Nierenkarzinom mittels Armvenenpunktion und nachfolgender Zentrifugierung eine Serumprobe gewonnen, die bei minus 18 Grad C eingefroren wurde. Durch regelmäßiges Erscheinen zu Kontrolluntersuchungen konnten 15 Patienten mit Nierenkarzinom über einen Zeitraum von 6 bis zu 15 Monaten beobachtet und die Bestimmung von Serum-Proben durchgeführt werden. Es fanden 77 Männer und 25 Frauen Aufnahme in diese Untersuchung, wobei für die Erfassung von Einzelwerten des alpha-2 PAG nur Männer berücksichtigt wurden. Dies sollte die statistische Erfassung von relativ geringen Veränderungen der alpha-2 PAG-Konzentration ermöglichen, die durch exogene oder endogene bedingte Schwankungen des Östrogenspiegels ebenfalls starken Konzentrationsänderungen unterworfen sein kann (23) und somit die quantitativ meist sehr viel geringeren Konzentrationsunterschiede bei Männern statistisch nicht entsprechend gewertet werden können. Die Altersverteilung bei den Nierenkarzinompatienten (Abb. 1) zeigte ein relatives Maximum zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr mit einem 30%igen Abfall bis zum 60. Lebensjahr, um dann im Alter zwischen 60 und 70 das absolute Maximum mit folgendem stetigen Abfall zu erreichen. 85% der letztendlich operierten Patienten kamen in Stadien, die zu etwa gleichen Teilen den

Tumorgößen pT2 und pT3 entsprechen zur Diagnose. Während in ca. 83% der Fälle kein Lymphknotenbefall und nur in 10% der Fälle ein einzelner homolateraler befallener Lymphknoten gefunden wurde, fanden sich bei den hinreichend untersuchten Patienten in über 50% der Fälle bereits Fernmetastasen. Die prozentuale Verteilung der Veneneinbrüche ergab ca. 15% Einbruch in die Vena renalis und ca. 9% Einbruch in die Vena cava. Die Fallzahlen für das histologische Grading zeigten ca. 26% GI, ca. 44% GII und ca. 29% GIII, wobei die Einteilung durch die histologische Heterogenität des Nierenkarzinoms und die nicht eindeutige Einordnung, insbesondere zum Stadium GII, eine gewisse Variation bedingt. Die Zuordnung nach Grad II berücksichtigt alle Tumoren, die weder dem Grad I, also zytoplasmareiche, oft optisch leere Zellen mit meist kleinen Kernen und ohne auffallende Atypie, noch dem Grad III angehören, der sich durch ausschließlich drüsigen oder drüsig-papillären Bau, Vorhandensein von granulierten, azidophilen Zellen in mindestens einem Gesichtsfeld bei 64iger Vergrößerung oder auch nur stellenweise vorhandene sarkomähnliche Bezirke ausweist.

Anzahl d. Patienten

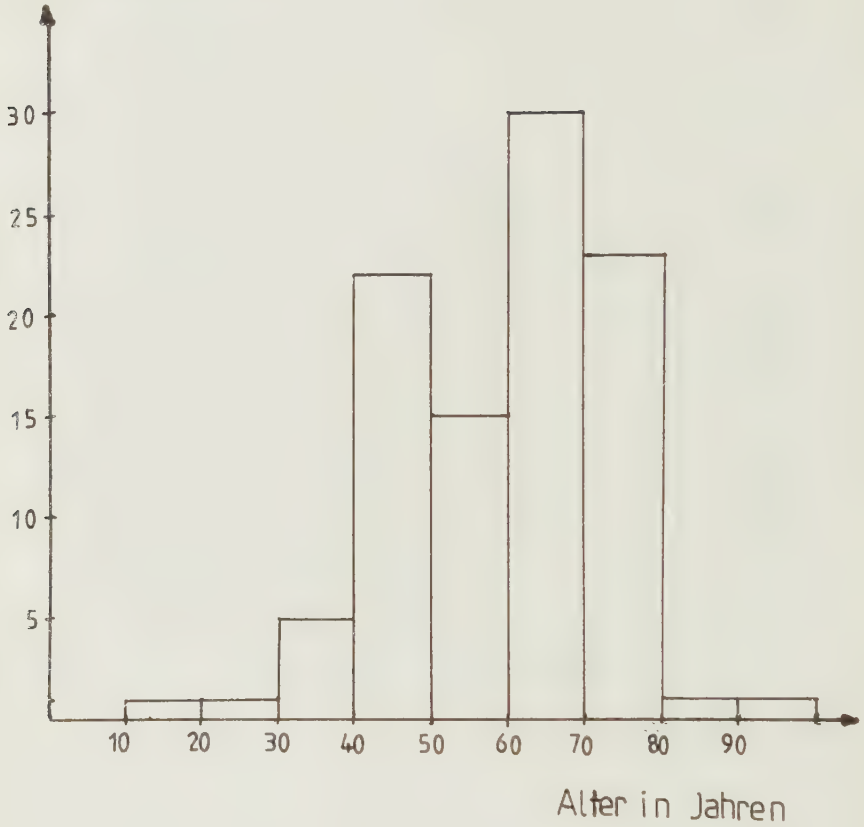


Abb.1 Altersverteilung des Nierenkarzinoms

2.1.2. Blasenkarzinom

Es fanden 85 männliche Patienten mit Blasenkarzinom (Abb. 2) Eingang in diese Arbeit, wobei das Serum auf die gleiche Weise gewonnen und behandelt wurde wie bei den Nierenkarzinompatienten. Durch regelmäßiges Erscheinen zu Kontrolluntersuchungen konnten 9 Patienten über einen Zeitraum von 6 bis zu 13 Monaten beobachtet und die Bestimmung von Serumproben durchgeführt werden. Im beobachteten Kollektiv fanden sich ca. 33% und damit die größte Gruppe von Patienten im Stadium pT1 während nur ca. 10% im Stadium pT4 zur Diagnose kamen. Die Relation zwischen Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung bei den hinreichend untersuchten Patienten unterscheidet sich mit ca. 29% bzw. 23% deutlich von den Patienten mit Nierenkarzinom. Die histologische Gradeinteilung zeigte mit ca. 27% im Stadium GI, ca. 40% im Stadium GII und ca. 32% im Stadium GIII eine deutliche Verschiebung zu niedrig differenzierten Karzinomen.

Anzahl d. Patienten

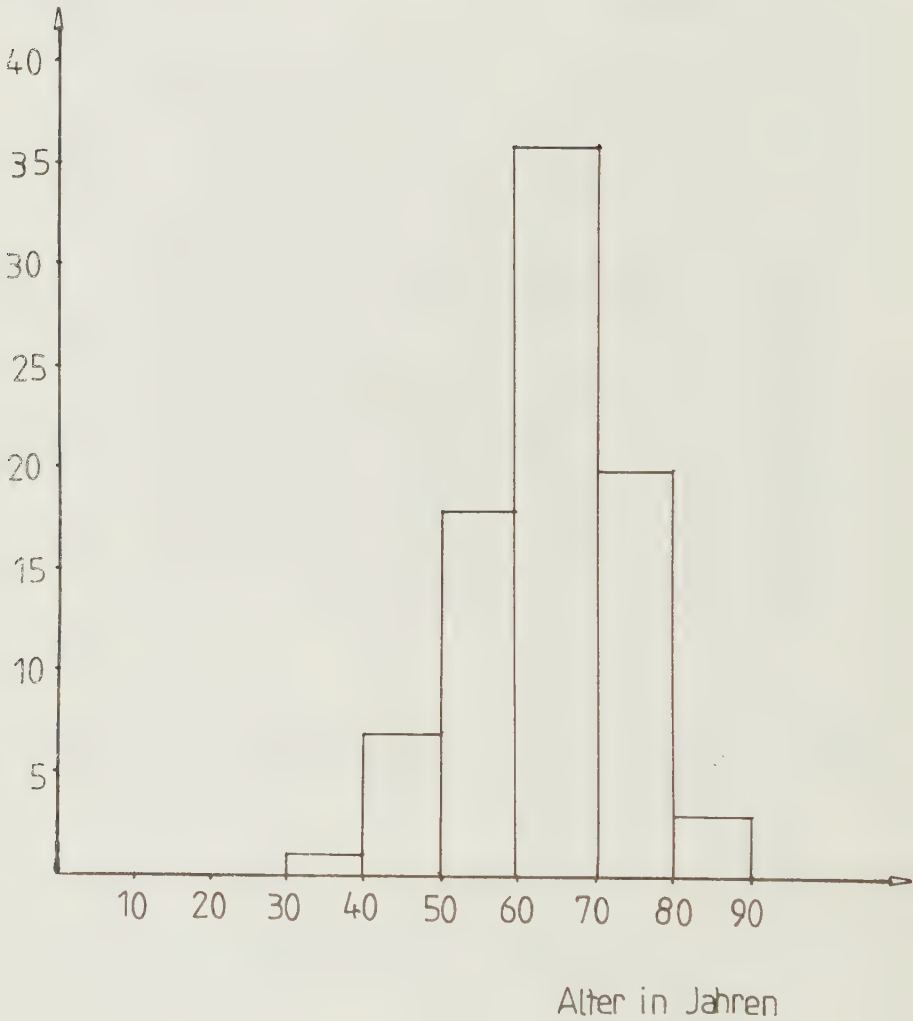


Abb.2 Altersverteilung des Blasenkarzinoms

2.2. Methode

2.2.1. Bestimmung des alpha-2 PAG

Die Bestimmung des alpha-2 PAG erfolgte hier mittels Enzym-Immuno-Essay (EIA) mit polyclonalen Antikörpern nach dem "sandwich"-Prinzip.

2.2.2. Bestimmung des CEA

Die Bestimmung des CEA erfolgte erstmals mit dem monoclonalen Enzym-Immuno-Assay (EIA) von Abbott. Dieses CEA-EIA-System ist ein "solid phase" Enzym-Immuno-Assay, dem ebenfalls das "sandwich"-Prinzip zugrunde liegt. Mit Anti-CEA (Maus, monoclonal) beschichtete Kunststoffkugeln werden mit Probenverdünnungspuffer und Probe oder den entsprechenden Standards und Kontrollen inkubiert. Während dieser Inkubation wird das in der Probe vorhandene CEA an die Kugeln gebunden. Ungebundenes Material in den Proben wird durch Absaugen der Flüssigkeit und Waschen der Kugeln entfernt. Danach werden die Kugeln mit Anti-CEA (Maus, monoclonal), das mit Meerrettich-Peroxidase konjugiert ist, inkubiert. Falls CEA in der Probe vorhanden ist, wird das Anti-CEA-Meerrettich-Peroxidase-Konjugat an das CEA auf den Kugeln gebunden. Ungebundenes Konjugat wird durch Absaugen entfernt, und die Kugeln werden gewaschen. Im nächsten Schritt werden die Kugeln mit Enzym-Substrat-Lösung (Wasserstoffperoxid und ortho-Phenylendiamin $\times$ 2 HCl) inkubiert, wobei sich eine Färbung entwickelt, die ein Maß für die Menge an gebundenem Anti-CEA:Meerrettich-Peroxydase-

Konjugat darstellt. Die Enzymreaktion wird durch hinzufügen von 1N Schwefelsäure gestoppt, und die Intensität der Färbung wird mit einem Spektralphotometer bei 492 nm gemessen. Innerhalb des Arbeitsbereiches des Tests ist die Intensität der durch die Enzymreaktion entstandenen Färbung der CEA-Konzentration in der Probe proportional. Durch Auftragen der CEA-Konzentration der Standards gegen die Extinktion erhält man eine Standardkurve. Die CEA-Konzentrationen der Proben und Kontrollen, die zusammen mit den Standards gemessen wurden, können aus der Kurve abgelesen werden.

Vergleichende Untersuchungen bei den monoclonalen und polyclonalen Enzym-Immuno-Assay ergeben im klinisch wichtigen Bereich der CEA-Konzentration bis 10 ng/ml, ein Bereich in dem alle Serumproben dieser Arbeit zu finden sind, für Gesunde einen Korrelationskoeffizienten von 0,849, für gutartige Erkrankungen einen Korrelationskoeffizienten von 0,945 und für maligne Erkrankungen zwischen 0,939 und 0,990 (Abb. 3). Diese Daten beweisen die Vergleichbarkeit von monoclonalem und polyclonalem Enzym-Immuno-Assay. Vergleichende Untersuchungen von radioimmunologischen und enzymimmunologischen Bestimmungsmethoden an Hand von 150 Testseren ergaben mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,91 ebenfalls einen deutlichen Beweis für die Leistungsfähigkeit des EIA, während hohe Spezifität, gute analytische Sensitivität und Reproduzierbarkeit des RIA im Sinne von Intra- und Interassayvarianz bereits vielfach, zuletzt von Primus et al. (41), bestätigt wurde. Mehrere Voruntersuchungsreihen zur Frage der Reproduzierbarkeit von Einzelbestimmungsergebnissen ergaben eine Intra-Assay-Varianz des CEA-EIA, die im klinisch wichtigen Bereich von 5-10 ng/ml

deutlich unter 5% liegt. Die Inter-Assay-Varianz ergab einen Wert zwischen 5 und 9,5%. (Abbott, Multizentrische Studie). In weiteren Doppelbestimmungen konnte bei dieser guten Übereinstimmung auch die Leistungsfähigkeit bei Langzeitbestimmungen nachgewiesen werden, die ja von besonderem Interesse für die Tumornachsorge ist. Diese Bestätigung der möglichen Verwendung des CEA-EIA bietet eine Reihe von Vorteilen.

1. Radioaktive Substanzen finden keine Verwendung.
2. Eine Dialyse ist wegen der Verwendung der "solid phase"-Technik nicht notwendig.
3. Die notwendigen Testsubstanzen des EIA-Kits sind über mehrere Wochen haltbar.
4. Serum-CEA-Proben sind jederzeit auch in kleinerer Anzahl bestimmbar.
5. Das Testergebnis ist innerhalb eines Tages erhältlich.

Prozentuale Verteilung beim EIA

Doppelt monoclonal

		0-4,9	50-9,9	100-20	>20
Polyclonal	0-4,9	82,4	1,5	0	0
	50-9,9	0,8	3,6	0,8	0
	100-20	0	0,8	21	0,6
	>20	0	0	0,2	7,0

Zahlenmäßige Verteilung beim EIA

Doppelt monoclonal

		0-4,9	50-9,9	100-20	>20
Polyclonal	0-4,9	389	7	0	0
	50-9,9	4	17	4	0
	100-20	0	4	10	3
	>20	0	0	1	33

Abb.3 Vergleich monoclonaler/polyclonaler EIA

2.3. Normgrenzen

Die Obergrenze für den Normalbereich des CEA liegt bei 3 ng/ml, wobei die Werte von 93-95% der gesunden Nichtraucher unterhalb dieser Grenze liegen. Zwischen 3 und 10 ng/ml findet sich eine Grauzone, deren Werte keine definitiven Schlüsse zulassen. In diesem Bereich finden sich Raucher, Patienten ohne Malignome, aber auch Patienten mit bösartigen Tumoren im Frühstadium. Ein CEA-Wert über 10 ng/ml rechtfertigt in den meisten Fällen den Verdacht auf das Vorliegen eines malignen Tumors. Es ist zu beachten, daß der Kurvenverlauf, der anhand der aufeinanderfolgenden Bestimmungen erstellt wird, bisher bessere Informationen lieferte als ein isolierter Wert.

Der Mittelwert des alpha-2 PAG liegt bei Männern bei ca. 1,49 ug/ml mit einer Standardabweichung von 1,35, während er bei Frauen bei 7,4 ug/ml mit einer Standardabweichung von 6,6 liegt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der alpha-2 PAG-Spiegel von exogen oder endogen bedingten Veränderungen des Östrogenspiegels sehr stark beeinflußt werden kann.

3. ERGEBNISSE

3.1. Nierenkarzinom

3.1.1. CEA beim Nierenkarzinom

Für die einzelnen Tumorstadien ergaben sich folgende Mittelwerte (Gesamtmittelwert: 1,06 ng/ml; Abb. 4,5,6)

T1=2,06(n=5)	N0=1,26(n=41)	M0=1,46(n=20)	GI =1,23(n=13)
T2=1,42(n=23)	N1=0,13(n=4)	M1=0,94(n=22)	GII =1,30(n=23)
T3=0,79(n=21)			GIII=1,10(n=12)
Tu=0,01(n=9)			Gx =0,38(n=12)

5 von 7 der höchsten CEA-Werte waren im Stadium GII. Andererseits befanden sich 8 von 12 Patienten, deren CEA-Werte im Serum nicht meßbar waren, ebenfalls in dieser Gruppe. Es soll noch eine besondere Gruppe Eingang in diese Auflistung finden, bei der die Tumorgroße (Tx) und das Grading (Gx) wegen Inoperabilität nicht bekannt ist.

Bei 8 von 9 bzw. 8 von 12 Patienten finden sich wiederum keine meßbaren CEA-Werte.

Insgesamt ließ sich bei 20 von 60 Nierenkarzinompatienten kein CEA im Serum nachweisen.

Eine Abhängigkeit vom Alter besteht nicht (Abb. 7).

Die CEA-Werte der Nierenkarzinompatienten, die über längere Zeit beobachtet wurden, lagen alle unter 5 ng/ml, wobei nur 2 von 13 Patienten sich oberhalb des Normalbereiches von 3 ng/ml bewegten. Bei 6 von 7 Patienten, deren Serumwerte in den 2 Wochen nach der Operation häufiger bestimmt wurden, zeigte sich unmittelbar postoperativ ein geringer Anstieg des CEA, der sich aber in der zweiten Woche wieder umkehrte. Nur bei 2 von 10 Patienten zeigte sich nach mehr als 3 Monaten noch ein abfallender CEA-Wert, während er bei 6 Patienten langsam anstieg, um aber bei keinem der Patienten den Normalbereich wieder zu verlassen.

3.1.2. Alpha-2 PAG beim Nierenkarzinom

Die Bestimmung des alpha-2 PAG ergab eine in ca. 64% (n=47) der Fälle über dem 95%-Bereich gelegene im Kruskal-Wallis-Test (42) signifikante Erhöhung der Serumwerte mit $p < 0,01$. Für eine Abhängigkeit des alpha-2 PAG vom Alter der Patienten ergeben sich nach Medianberechnung keine signifikanten Werte, wenn auch bei Betrachtung der Verteilung der Einzelwerte die Serumspiegel von alpha-2 PAG in hohem Alter nicht oder nur sehr wenig erhöht sind (Abb. 8).

Im Stadium pT 2 lagen die Zahlen für erhöhte Serumwerte bei ca. 64% (n=14), im Stadium pT 3 bei 55% (n=20) und im Stadium pT 4 bei ca. 83% (n= 6). Eine deutliche Erhöhung des alpha-2 PAG ergab sich im Stadium M0 in ca. 71% (n=17) der Fälle und im Stadium M 1 in ca. 79% (n=19) der Fälle, wobei die extrem hohen Werte über

25 ug/ml sich ausschließlich im Stadium M 1 befanden (Abb. 5). Im Stadium GI lagen diese Werte bei ca. 66% (n=9), im Stadium GII bei ca. 54% (n=13) und im Stadium GIII bei ca. 46% (n=13). Alle 4 Patienten mit einem alpha-2 PAG über 20 ug/ml fanden sich im Stadium GII, während von den restlichen 9 Werten sich 8 im Bereich bis 7,0 ug/ml wiederfanden.

Für die einzelnen Tumorstadien ergeben sich folgende Mittelwerte (Gesamtmittelwert: 9,8 ug/ml; Abb. 4, 5, 6).

T1=6,6(n=1) NO= 8,7(n=28) MO= 7,9(n=17) GI = 6,2(n=9)
T2=9,1(n=14) N1= 6,4(n=4) M1=13,9(n=19) GII =10,4(n=13)
T3=9,2(n=20) N2=18,7(n=4) GIII= 4,9(n=13)
T4=9,3(n=6)

Aus der Verteilung der Werte gemäß der einzelnen Tumorstadien ergab sich ein deutlich erhöhtes alpha-2 PAG über 20 ug/ml in ca. 21% der Fälle beim Auftreten von Metastasen.

Der postoperative Verlauf des alpha-2 PAG beim Nierenkarzinom (Abb. 9) zeigte in allen 4 Fällen mit einer deutlichen Erhöhung des alpha-2 PAG über den 95%-Bereich von 4,2 ug/ml innerhalb von 5 Tagen post operationem einen deutlichen Abfall, der aber nicht bis zum 10 Tag anhielt. Bei den Nierenkarzinompatienten, deren Werte unter 4,2 ug/ml lagen, zeigten sich Schwankungen, die bis auf eine einzelne Ausnahme mit einem geringgradigen Anstieg begannen.

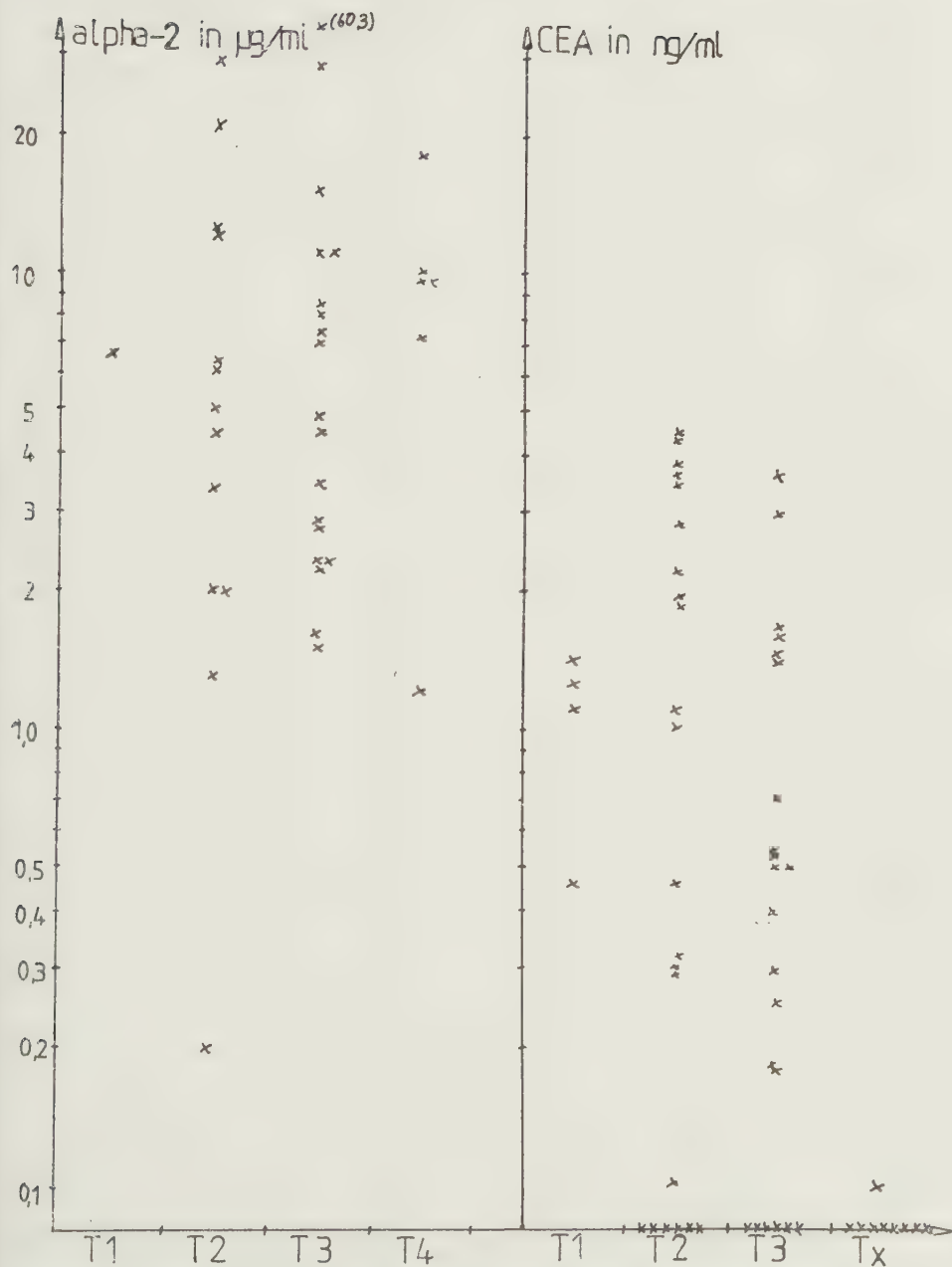


Abb.4 Abhängigkeit von alpha-2 PAÜ und CEA von der Größe des Nierenkarzinoms

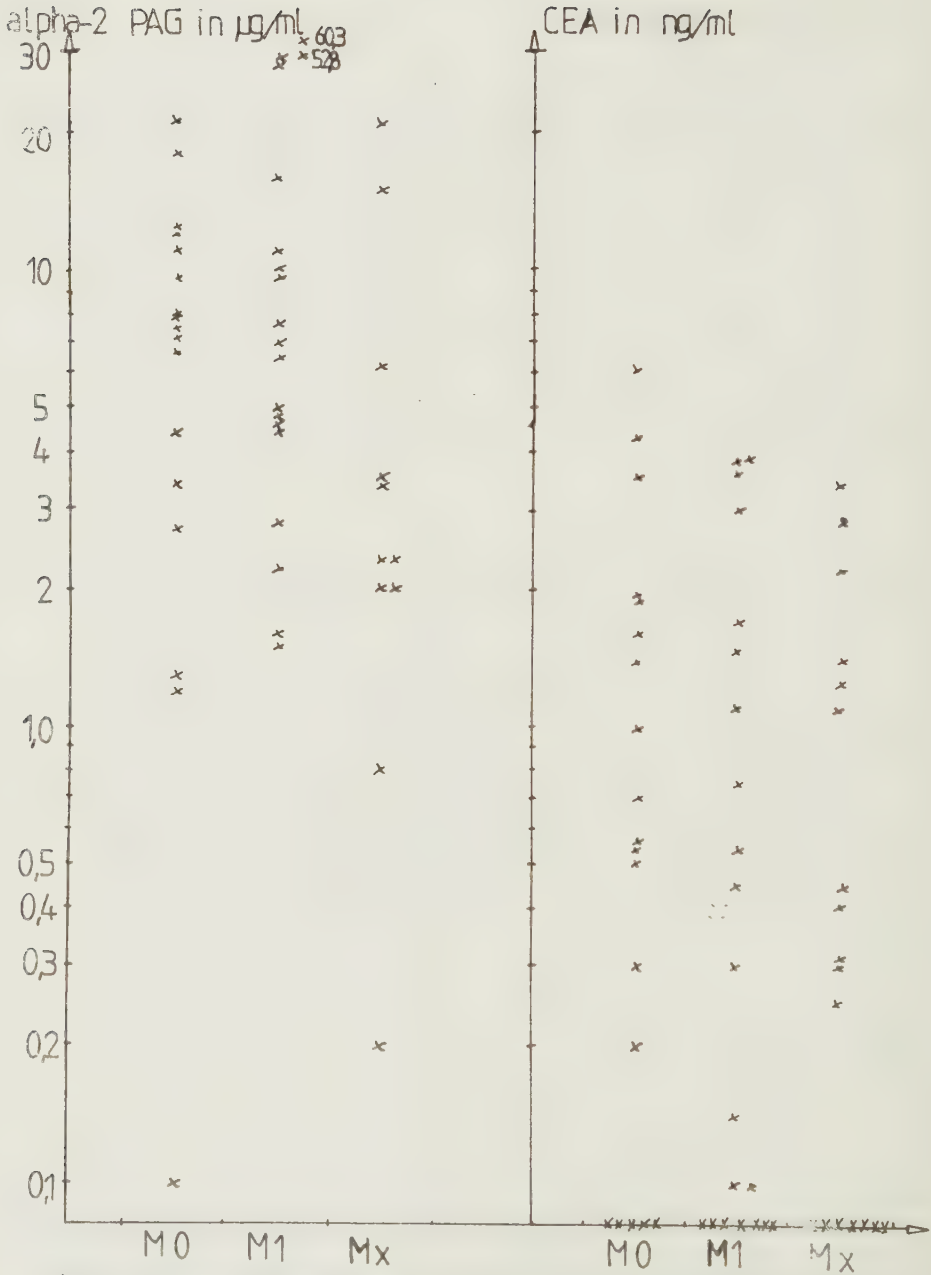


Abb.5 Abhängigkeit von alpha-2 PAG und CEA von Metastasierungsstatus des Nierenkarzinoms

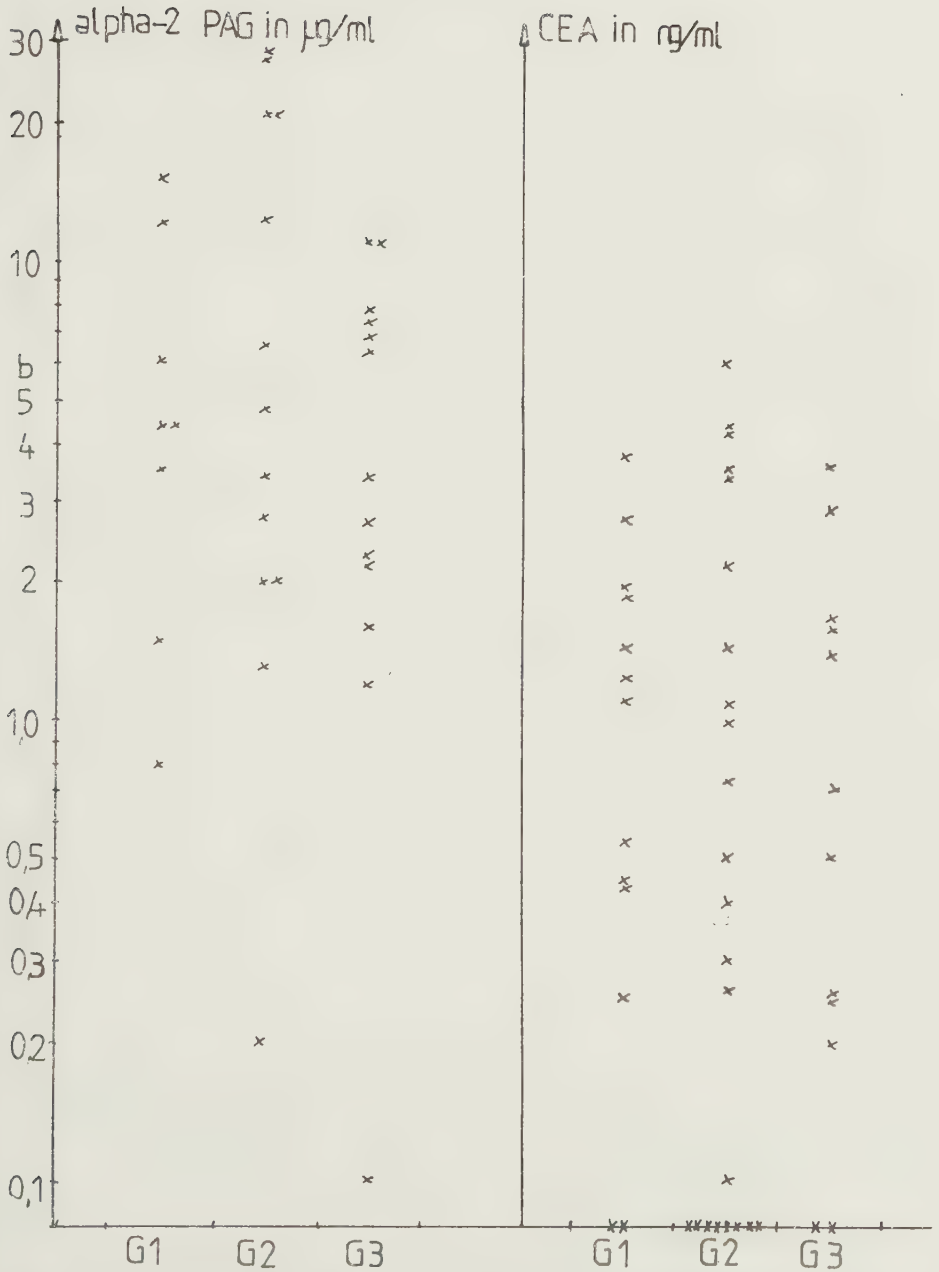


Abb.6 Abhängigkeit von alpha-2 PAG und CEA vom histologischen Grading des Nierenkarzinoms

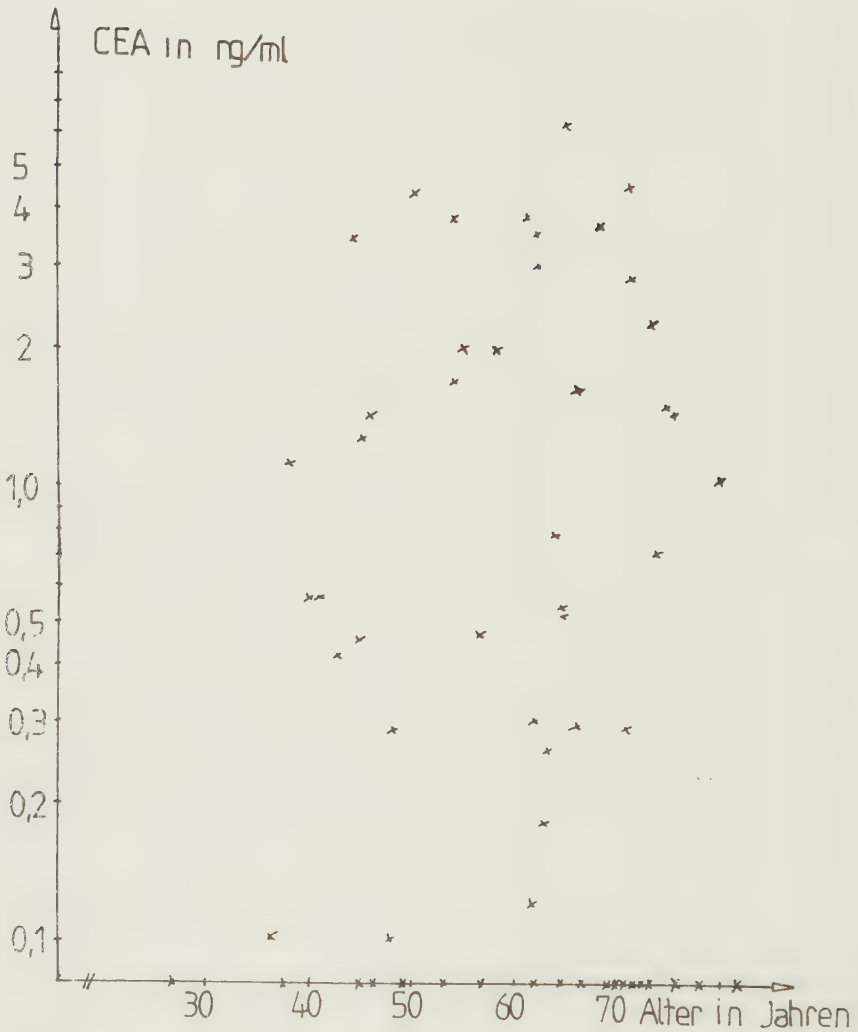


Abb.7 Abhängigkeit von CEA vom Alter der Patienten mit Nierenkarzinom

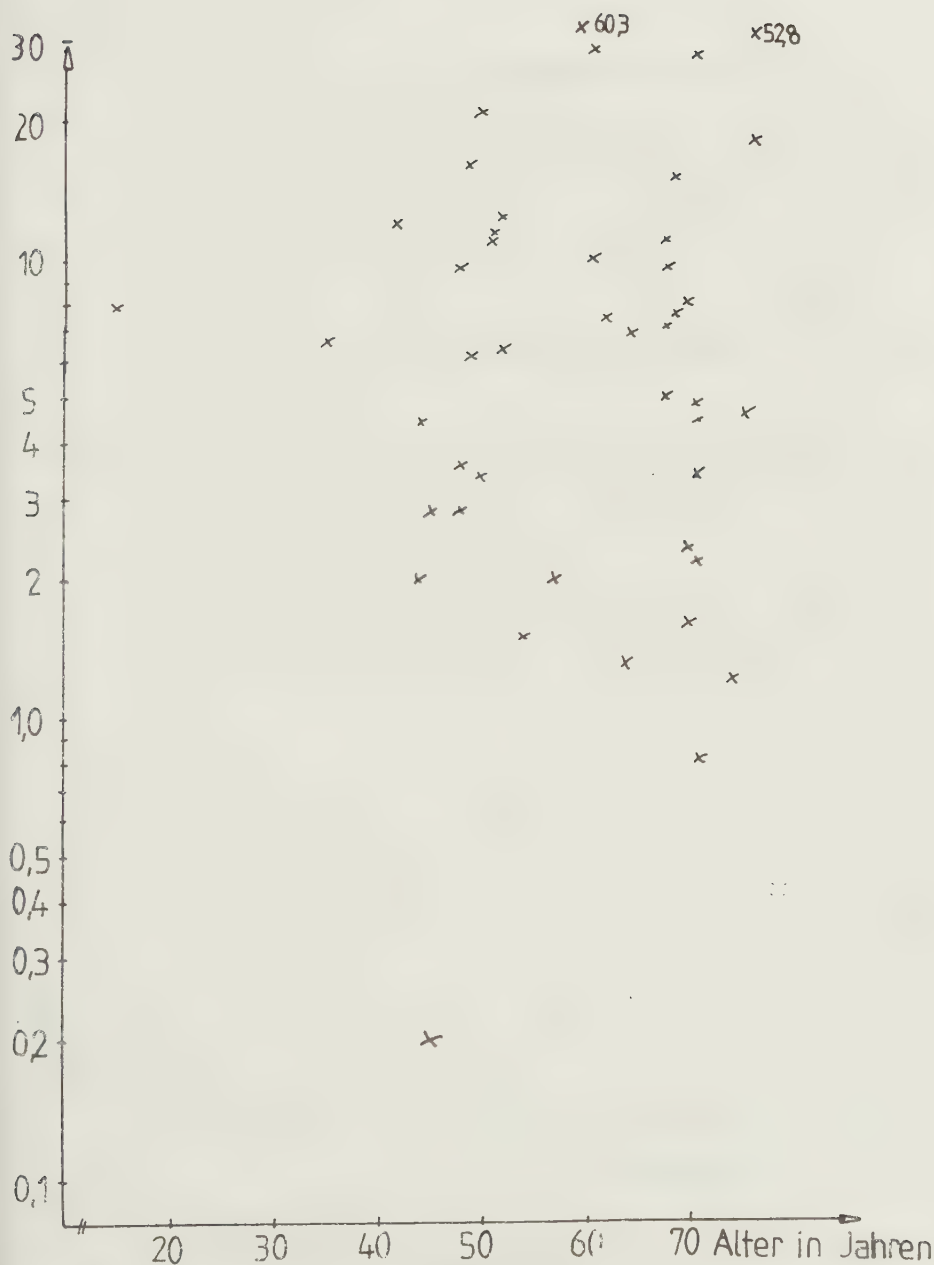


Abb.8 .Abhängigkeit von alpha-2 PAC vom Alter der Patienten mit Nierenkarzinom

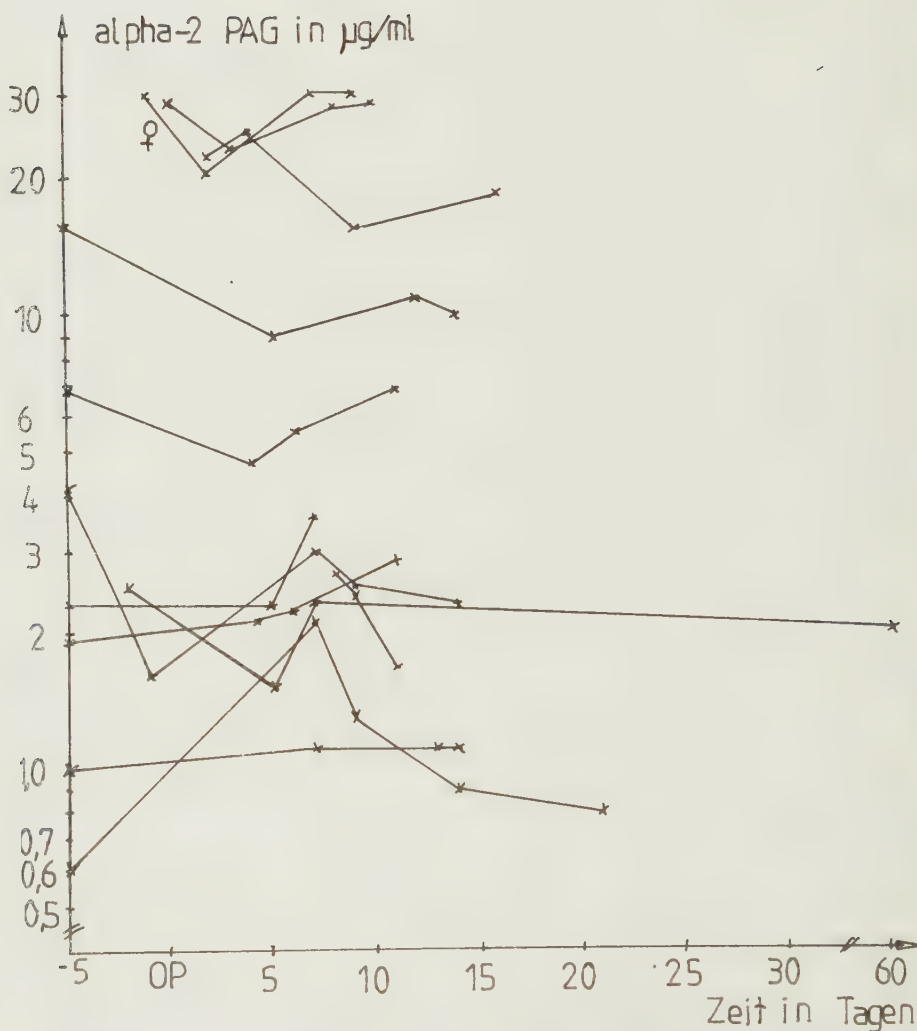


Abb.9 Postoperativer Verlauf bei Patienten mit Nierenkarzinom

3.1.3. CEA und alpha-2 PAG beim Nierenkarzinom

Der Versuch, durch Bestimmung von CEA und alpha-2 PAG bei denselben Patienten eine zusätzlich Aussage zu ermöglichen, konnte bei 7 Patienten mit Nierenkarzinom durchgeführt werden. Niedriges alpha-2 PAG trat zusammen mit niedrig bis relativ hohen CEA-Werten auf und umgekehrt, wobei sich in 4 Fällen mit einem CEA von unter 0,1 ng/ml bei 3 Patienten stark erhöhtes und bei einem präfinalen Patienten hochnormales alpha-2 PAG ergaben.

Es zeigte sich eine Tendenz, daß sehr hohes alpha-2 PAG über 20 ug/ml häufiger mit sehr niedrigem, bzw. unterhalb der Nachweisgrenze von 0,07 ng/ml liegendem CEA einhergeht. Ein sehr hohes alpha-2 PAG wies bei 4 Männern mit Nierenkarzinom auf das Auftreten von Metastasen ohne lokale Prädilektion hin. Allerdings fand ein Nachweis von Metastasen auch bei Patienten mit normalem oder geringfügig erhöhtem alpha-2 PAG statt.

3.2. Blasenkarzinom

Die Serum-CEA-Werte bei den Blasenkarzinompatienten lagen in 26% der Fälle oberhalb des Normalbereiches von 3 ng/ml bis zu einem Maximum von 8,1 ng/ml. Zwischen oberflächlich wachsenden Tumoren (T1) und infiltrierend wachsenden Tumoren (T2-4) ergab sich bei der CEA-Bestimmung kein Unterschied.

Für die einzelnen Tumorstadien ergaben sich folgende Mittelwerte (Gesamtmittelwert: 2,13 ng/ml; Abb. 10, 11, 12).

T1 = 2,16 (n=14) NO=2,00 (n=19) MO=2,28 (n=18) GI = 1,84 (n=13)
T2-4=2,07 (n=17) N1=1,88 (n=5) M1=2,92 (n=3) GII = 2,62 (n=18)
GIII=1,72 (n=12)

Bei einem Patienten mit sehr häufigen Blasentumorrezidenen wurden innerhalb eines Jahres 8 Serumproben genommen, deren CEA-Werte in einem sehr kleinen Bereich um den Mittelwert von 0,6 ng/ml schwankten.

Die Einzelbestimmungen (n=51) des alpha-2 PAG beim Blasentumor ergaben in ca. 47% der Fälle einen Wert oberhalb des 95%-Bereiches von 4,2 ug/ml. Im Stadium T1 waren dies 66% (n=12), im Stadium T2 ca. 43% (n=14), im Stadium T3 ca. 57% (n=7) und im Stadium T4 ca. 33% (n=6). Noch deutlicher war der Unterschied bei den hinreichend untersuchten Patienten zwischen dem Stadium MO mit ca. 77% (n=17) und dem Stadium M1 mit ca. 33% (n=6). Im Stadium GI lagen diese Zahlen bei ca. 62% (n=13), im Stadium GII bei ca. 41% (n=22) und im Stadium GIII bei 40% (n=15).

Für die einzelnen Tumorstadien ergaben sich folgende Mittelwerte (Gesamtmittelwert: 5,0 ug/ml; Abb. 10, 11, 12).

T1	=7,4(n=12)	NO	=5,6(n=17)	MO	=6,2(n=17)	GI	=5,6(n=13)
T2-4	=3,9(n=27)	N1	=2,4(n=3)	M1	=2,6(n=6)	GII	=5,1(n=23)
		N2	=2,9(n=3)			GIII	=4,1(n=15)

Der postoperative Verlauf zeigte bei 10 Patienten mit Blasenkarzinom (Abb. 13) in 6 Fällen einen deutlichen Abfall in den ersten 3 Monaten, in 2 Fällen kam es erst nach 8 Monaten zu einem Rückgang der Serumwerte, und in 2 Fällen kam es zu einem weiteren Anstieg des alpha-2 PAG.

Die Bestimmung von CEA und alpha-2 PAG konnte bei 9 Patienten durchgeführt werden. Niedriges alpha-2 PAG trat zusammen mit normalem bis relativ hohen CEA-Werten auf. CEA-Werte unter 0,4 ng/ml traten in 3 Fällen nur in Verbindung mit erhöhtem alpha-2 PAG auf.

Eine Abhängigkeit vom Alter des Patienten ergab sich weder beim CEA noch beim alpha-2 PAG (Abb. 14, 15).

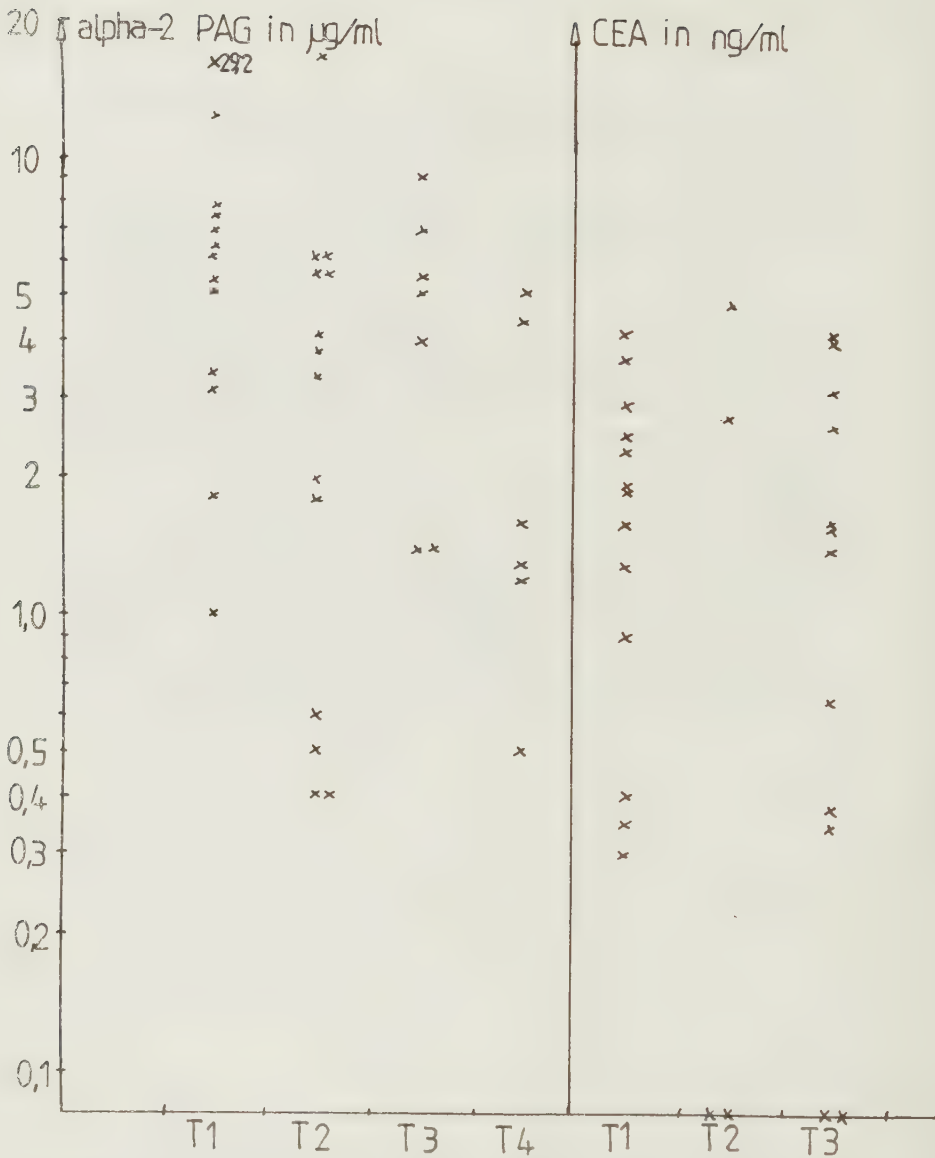


Abb.10 Abhängigkeit von alpha-2 PAG und CEA von der lokalen Ausdehnung des Blasenkarzinoms

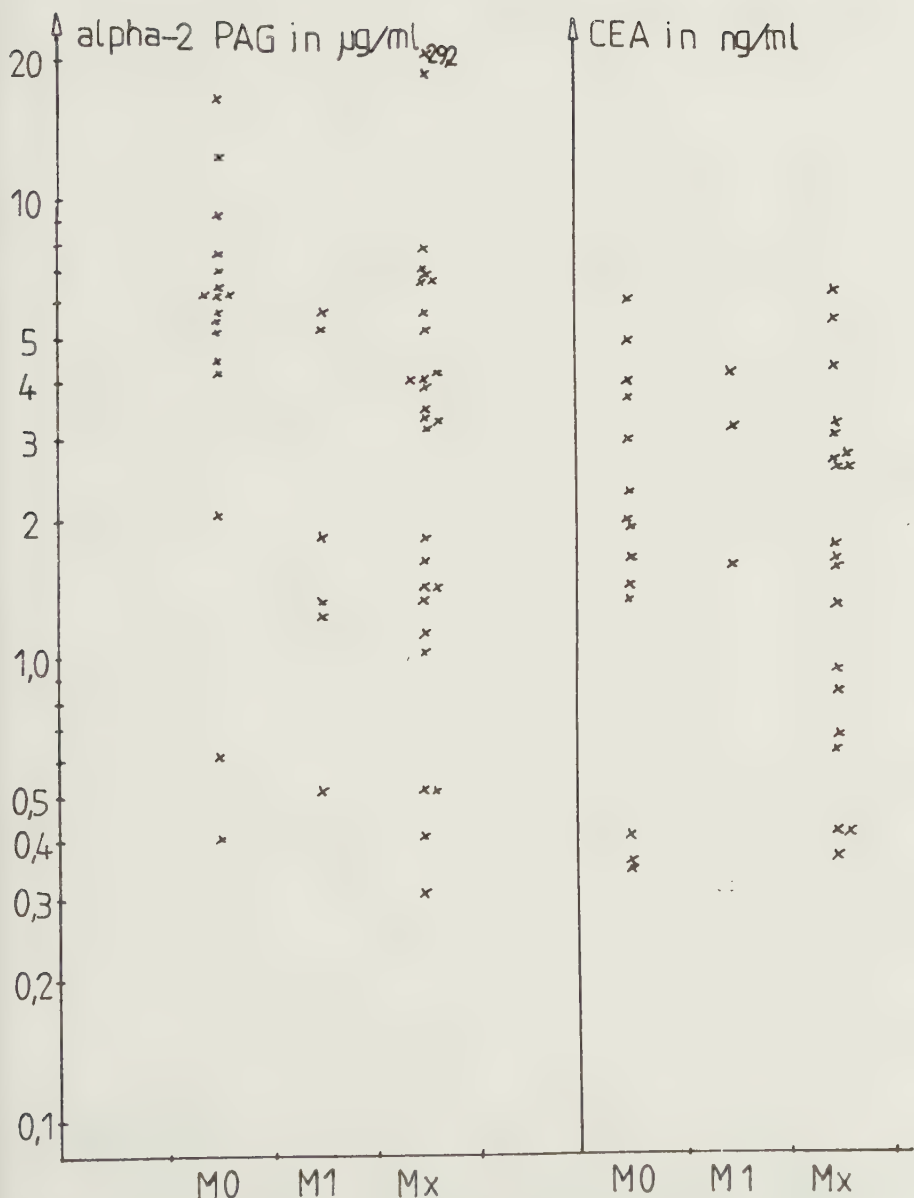


Abb.11 Abhängigkeit von alpha-2 PAG und CEA vom Metastasierungsstatus des Blasenkarzinoms

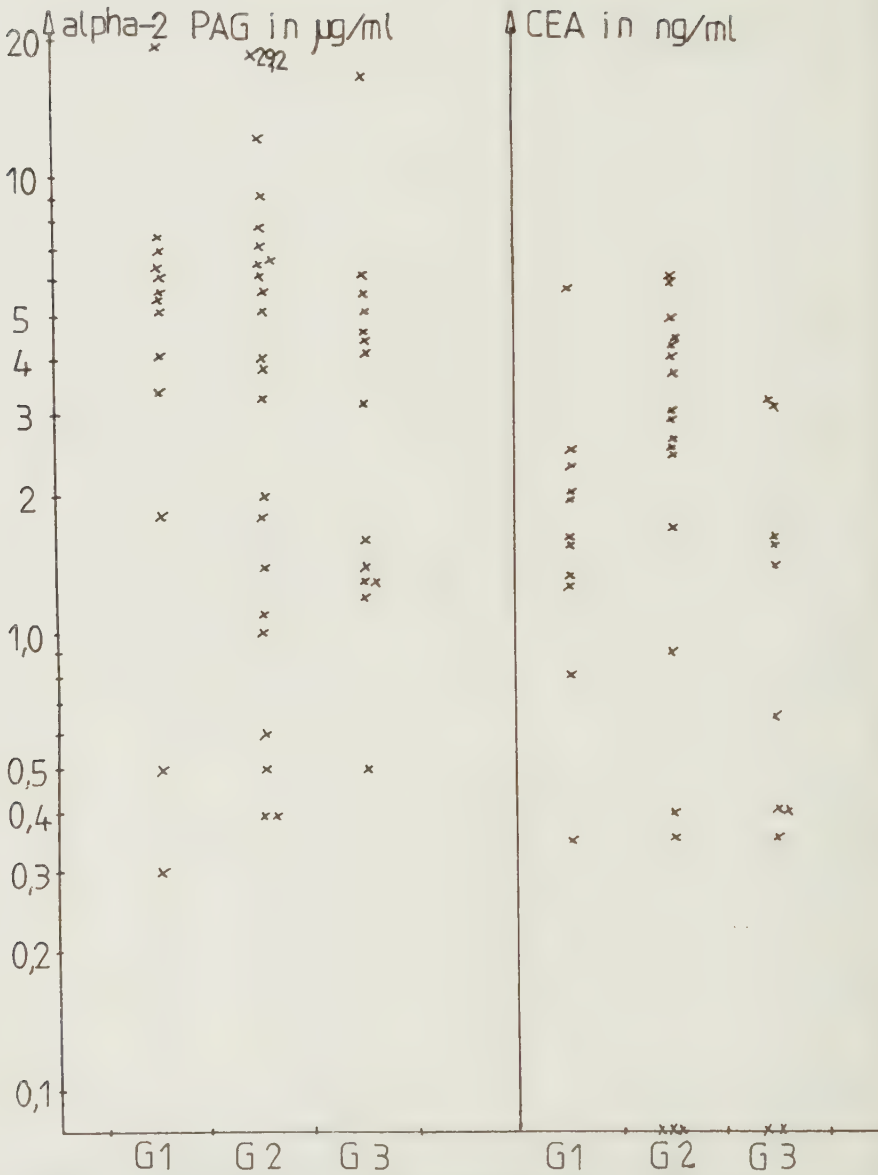


Abb.12 Abhängigkeit von alpha-2 PAG und CEA vom histologischen Grading des Blasenkarzinoms

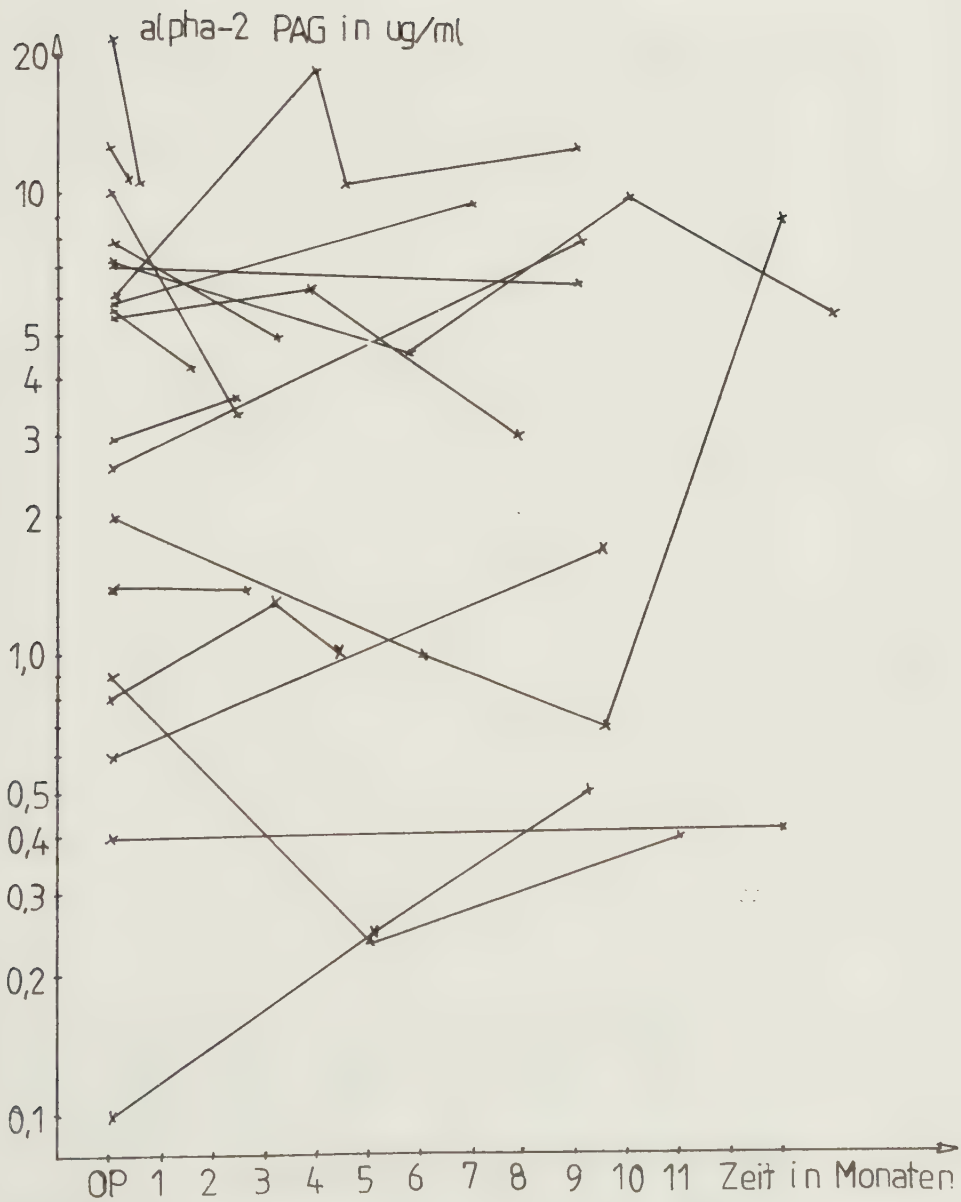


Abb.13 Postoperativer Verlauf bei Patienten mit Blasenkarzinom

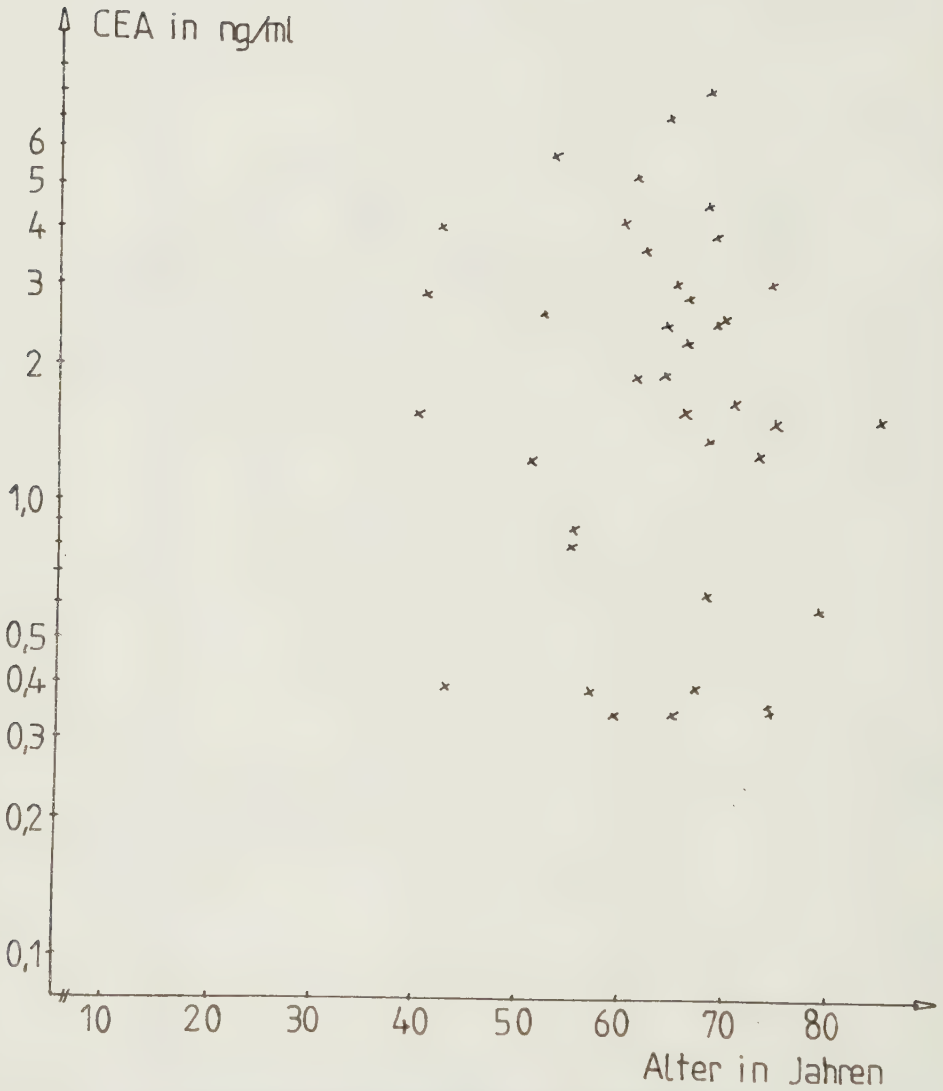


Abb.14 Abhängigkeit von CEA vom Alter der Patienten mit Blasenkarzinom

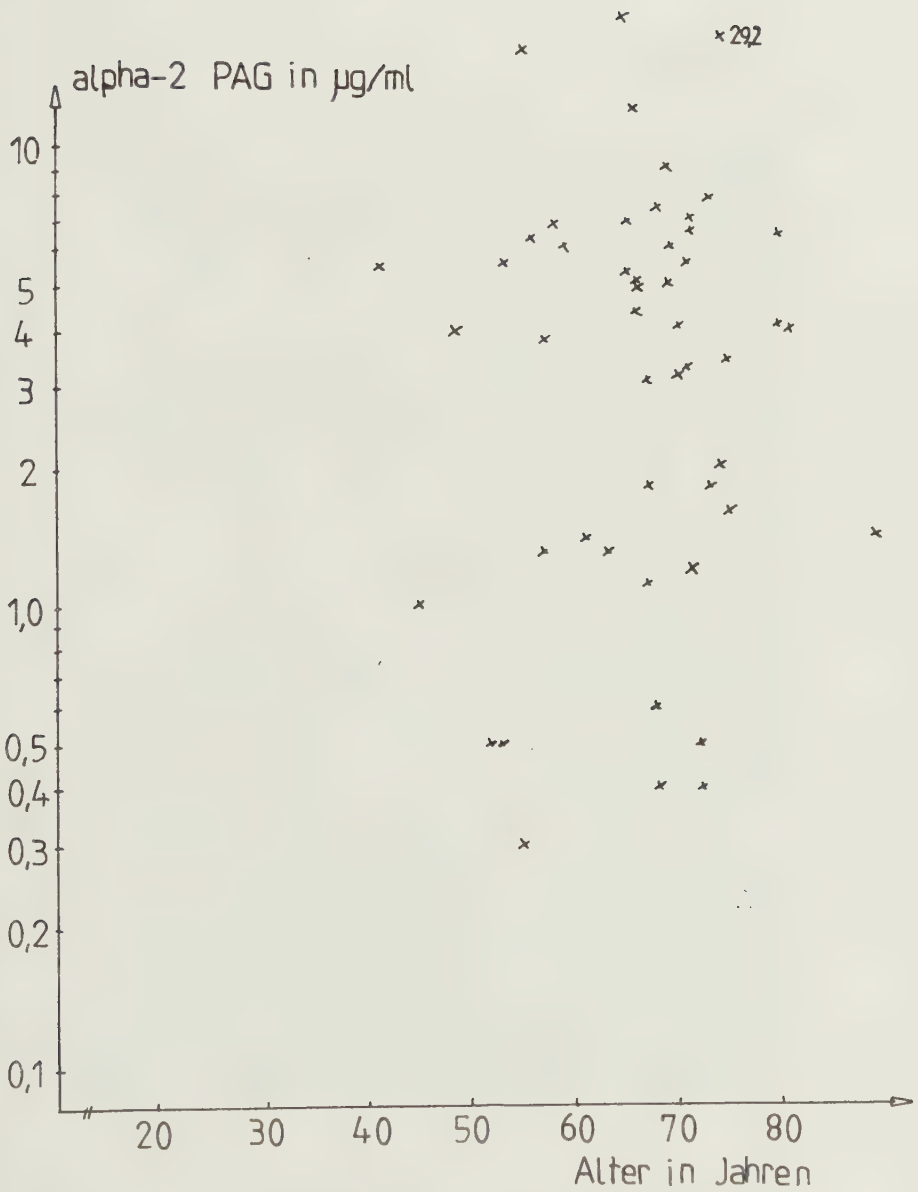


Abb.15 Abhängigkeit von alpha-2 PAG vom Alter der Patienten mit Blasenkarzinom

4. DISKUSSION

Die vorliegenden Ergebnisse erfordern eine getrennte Betrachtung von Nieren- und Blasenkarzinom, da die teilweise sehr unterschiedlichen Ergebnisse auf differente Aspekte in Genese und Verlauf dieser beiden Tumore hinweisen.

Schon die erwähnte doppelgipfelige Altersverteilung (Abb. 1) steht im Gegensatz zu fast allen anderen Tumoren und auch zur das Nierenkarzinom betreffenden Literatur, die von einem bevorzugtem Auftreten im 6. Lebensjahrzehnt spricht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde in diesem Zeitraum die geringste Zahl an Patienten gefunden, wenn man die Zeit vom 41. bis zum 80. Lebensjahr zugrunde legt (Abb. 1).

In dem Kollektiv der Patienten mit Nierenkarzinom fanden sich weniger als 14% der CEA-Werte in dem Bereich zwischen 3 und 10 ng/ml, der vielfach auch bei Rauchern und anderen nicht bösartigen Erkrankungen erreicht wird. Die restlichen Werte bewegten sich alle im Normbereich unter 3 ng/ml. Auffällig ist dagegen die Tatsache, daß bei 20 von 60 Patienten kein CEA im Serum meßbar war. Dies steht im Gegensatz zu der besonders in Zusammenhang mit gastro-intestinalen Tumoren gut untersuchten Relation zwischen CEA und Tumorprogredienz, wobei das CEA in fortgeschrittenen Stadien ansteigt, bei radikaler Operation postoperativ in wenigen Tagen abfällt und bei Wiederanstieg im Rahmen einer Verlaufskontrolle meist auf das Auftreten von Metastasen hinweist. Mit zunehmender Tumorgröße zeigte sich in der

vorliegenden Arbeit beim Nierenkarzinom eine geringe Abnahme von Median- und Mittelwert (Abb. 4), die aber bei überwiegend im Normalbereich liegenden CEA-Werten statistisch nicht signifikant war, in fast gleichem Maße, wie im Falle der eingetretenen Metastasierung (Abb. 5). Bei der Analyse der Verteilung der CEA-Werte gemäß der histologischen Einteilung zeigte sich ein Hinweis auf die histologische Heterogenität des Stadiums GII, dem alle Nierenkarzinome, die weder dem Grad I noch dem Grad III zugeordnet werden können, angehören. Es gibt demnach keine eindeutig positiven Kriterien für die Zuordnung zum Stadium GII (43, 44). Es fanden sich 5 der 7 höchsten CEA-Werte in diesem Stadium, wobei die Erhöhung wegen ihres geringen Betrages und ihrer gleichmäßigen Verteilung in Relation zu Tumorgroße und Metastasierung keinen Ansatz für eine klinische Verwertbarkeit erkennen läßt. Gleichzeitig war bei 8 von 23 Patienten kein CEA im Serum meßbar. Dies ist besonders bemerkenswert, wenn man berücksichtigt, daß bei einer besonderen Gruppe, bei der die Tumorgroße (Tx) und das histologische Grading (Gx) wegen Inoperabilität nicht bekannt ist, bei 8 von 9 bzw. 8 von 12 Patienten kein CEA im Serum meßbar war. Da sich im Kruskal-Wallis-Test (42) aber keine statistische Signifikanz bezüglich Tumorgroße, Metastasierung und Grading zeigte, muß ein direkter Zusammenhang mit Tumorgroße und histologischer Einteilung verneint werden. Bezüglich der Metastasierung tritt das Problem der Sensitivität der Metastasensuche auf, da Metastasen bis zu einer Größe von 10^6 Zellen kaum erfaßt werden können. Der Versuch eines Nachweises wurde mittels einer Röntgenaufnahme des Thorax, einer Skelett-

szintigraphie und einer Oberbauchsonographie, in einigen Fällen mittels Computertomographie geführt. Die Verlaufskontrolle zeigte keine charakteristischen Verläufe. Die Verteilung der Einzelwerte im histologischen Stadium GII (Abb. 6) weist darauf hin, daß sich in diesem Stadium mindestens zwei sehr verschiedene Zustandsbilder des Nierenkarzinoms befinden, die es nötig machen die übliche histologische Einteilung zu überprüfen. Es sollte versucht werden, die angedeutete Polarität von extremen hohen sowie niedrigen CEA-Werten in diesem Stadium anhand histologischer oder immunologischer Kriterien zu ergründen, da die Ermittlung von Durchschnittswerten eines Stadiums mit einer solch polarisierten Verteilung von Serumwerten zu einer Durchmischung und Verschleierung von Ergebnissen führt.

Auch die Tatsache, daß in ca. 33% (n=60) der Fälle kein CEA im Serum meßbar war, weist auf die Besonderheit des Nierenkarzinoms hin. Ein supprimiertes CEA liegt scheinbar insbesondere dann vor, wenn eine Metastasierung vorhanden ist.

Wenn im Enzym-Immuno-Assay kein CEA gemessen wird, so kann es dafür nur zwei theoretische Erklärungsmöglichkeiten geben. Im ersten Fall würde es bedeuten, daß wirklich kein CEA vorhanden ist. Mögliche Ursache hierfür wäre ein schneller Verlust der Exprimierung embryonaler Antigene von Seiten des Nierenkarzinoms. Da aber bei gesunden Personen ein wenn auch niedriger CEA-Wert meßbar ist, scheint es sehr schwierig, eine Erklärung zu finden, warum ein fortschreitendes Nierenkarzinom die Produktion von CEA im Gastrointestinaltrakt hemmen soll, so daß auch ein eventueller Wechsel der

Antigendeterminate des CEA und damit konsekutives Fehlen eines Nachweises durch den monoclonalen Antikörper keine wirkliche Erklärung bietet. Im zweiten, wahrscheinlichen Fall müßte das CEA durch irgendwelche Substanzen im Serum so verändert werden, daß es durch CEA-Antikörper des EIA nicht mehr gebunden werden kann. Dies wäre durch körpereigene CEA-Antikörper möglich, die die Anheftungsstellen für die Test-Antikörper des EIA blockieren (45, 46). Diese Hypothese wird dadurch ergänzt, daß sich bei Individuen mit hohen CEA-Titern im Serum keine Immunantwort gegen dieses Glykoprotein, welches auch ein embryonales Antigen ist, entwickelt, was durch das Fehlen von CEA-IgG-Komplexen im Serum solcher Patienten bestätigt wird (46). Falls es zutrifft, daß die CEA-Negativität im EIA durch körpereigene Anti-CEA-Antikörper bedingt ist, muß man eine Immunogenität des CEA beim Nierenkarzinom fordern. Da die Heterogenität der Kohlenhydratgruppen der verschiedenen CEA-Moleküle einerseits und die Möglichkeit, daß eine Veränderung der Proteinstrukturen die "antigenic site" durch sterische Veränderungen der beteiligten Kohlenhydratkettenteile modifizieren kann, bekannt ist (46), ist eine Heterogenität verschiedener CEA-Moleküle verständlich. Warum aber das CEA beim Nierenkarzinom eine solche Ausnahme hinsichtlich der Stärke seiner Immunogenität darstellen soll, bietet lediglich zu Spekulationen Anlaß.

Eine zum CEA gegensätzliche Tendenz fand sich durch die Erhöhung im Verlauf der Tumorprogredienz bei der Bestimmung des alpha-2 PAG. Die Konzentration von sämtlichen männlichen Nierenkarzinompatienten ergab einen Mittelwert von 9,8 ug/ml, während der Mittelwert bei

der männlichen Durchschnittsbevölkerung bei 1,49 ug/ml liegt. Da Schwangerschaft oder orale Östrogenzufuhr für eine Erhöhung des alpha-2 PAG wegen des ausschließlich männlichen Kollektivs für die Einzelwertbestimmung ausgeschlossen waren, mußte diese Erhöhung auf das Nierenkarzinom zurückzuführen sein.

Eine statistische Signifikanz der alpha-2 PAG-Werte bezüglich Tumorgröße, Metastasierung und histologischem Grading konnte auch hier nicht gefunden werden. Bei der Betrachtung der Verteilung der Einzelwerte zeigte sich, daß bei einer Erhöhung des alpha-2 PAG über 22 ug/ml in vier Fällen Metastasen nachgewiesen werden konnten. In 15 von 19 der metastasierten Fälle war aber keine Erhöhung des alpha-2 PAG im Vergleich zu den nicht metastasierten Fällen zu finden. Dies ist aber wegen der bisher unbefriedigenden Sensitivität der Metastasen-suche keine unbedingte Verneinung einer direkten Korrelation zwischen der Höhe des alpha-2 PAG und einer bereits stattgefundenen Metastasierung. Die Verteilung des alpha-2 PAG gemäß den histologischen Stadien zeigte alle Werte über 20 ug/ml im Stadium GII, wobei die restlichen Werte annähernd gleich verteilt waren. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Besonderheit und Heterogenität des Stadium GII.

Es ist auffällig, daß das alpha-2 PAG keine Konzentrationsänderung bei zunehmender Tumorgröße zeigt. Ob dies an der Abkapselung des Nierentumors liegt, der in dieser Form ohne zu metastasieren zu einer riesigen Größe heranwachsen kann, bleibt unbekannt. Das Immunsystem scheint seine Aktivität während einer Größenzunahme des Tumors nicht zu steigern. Eine deutliche Aktivitätssteigerung des Immunsystems sieht man jedoch beim Auftreten von

Metastasen, wobei ein alpha-2 PAG von über 22 ug/ml in 4 Fällen nur bei einem metastasierenden Nierenkarzinom festgestellt wurde. Dies findet seine Bestätigung in der Beobachtung von Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen es in allen 6 Fällen zu einem deutlichen Anstieg des alpha-2 PAG sogar schon vor dem Bekanntwerden des Auftretens von Metastasen kam (47). Mit bestimmten Einschränkungen konnten diese Ergebnisse vom gleichen Autor in einer Studie mit 25 Fällen von Mammakarzinom bestätigt werden. Es fand sich hierbei ebenso ein Abfall des alpha-2 PAG nach erfolgreicher Therapie. Es ist in diesem Zusammenhang von großem Interesse, daß eine Studie über Patienten mit Kolonkarzinom und Fernmetastasen, die eine Chemotherapie erhielten, den charakteristischen Anstieg des alpha-2 PAG im Serum nicht zeigte. Dies kann vielleicht eine chemische Antwort auf die Tumorregression bedeuten, aber viel wahrscheinlicher zeigt es einen direkten toxischen Effekt der Zytostatica auf die Produktionsstätten des alpha-2 PAG.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse könnte man vermuten, daß bei den wenigen Patienten, die sich mit sehr hohem alpha-2 PAG im Stadium MO fanden, in Wirklichkeit bereits Mikrometastasen vorlagen, die sich aber mit den bisher gebräuchlichen Methoden nicht nachweisen lassen, oder aber eine Metastasierung unmittelbar bevorstand.

Etwas unklarer als in der Frage der Metastasierung scheint die Interpretation der Ergebnisse des histologischen Gradings. Wie schon die Bestimmung des CEA Zweifel an der Eignung der histologischen Einteilung aufkommen ließ, so wurden diese durch die Verteilung der Werte des alpha-2 PAG unterstützt. Während es mit

abnehmender Differenzierung des Karzinomgewebes anteilmäßig auch zu einer Abnahme der über dem 95%-Bereich gelegenen alpha-2 PAG-Werte kam, ergab die Betrachtung des Median ein Maximum im Stadium II, in großem Abstand gefolgt von GI und mit dem geringsten Median bei GIII. Die Verteilung der Einzelwerte läßt aber mit Ausnahme der über 20 ug/ml gelegenen Werte keine Aussage zu. Dies würde bedeuten, daß gut differenzierte Nierenkarzinome eine stärkere Antigenität besitzen als gering differenzierte, was in Widerspruch zu den Erfahrungen bei anderen Karzinomen steht. Fragwürdig bleibt auch wieder die Verteilung des alpha-2 PAG im Stadium GII, das wiederum ausschließlich die höchsten Werte über 20 ug/ml enthält. Auch hier deutet sich, ähnlich wie bei der Bestimmung des CEA, die Heterogenität und Pluralität dieses Stadiums an. Wie die stärkere Immunogenität der gut differenzierten Karzinome zu erklären ist, bleibt offen. Mögliche, aber hypothetische Erklärungen wären die Abnahme der Immunogenität des Nierenkarzinoms mit zunehmender Entdifferenzierung durch Verlust oder verminderte Expression von spezifischen Tumorantigenen, oder im Gegensatz dazu ein primär defektes Immunsystems, welches bei geringerer Schädigung noch zur Zytolyse stark antigenen, entdifferenzierter Karzinomzellen fähig ist, bei stärkerer Schädigung aber auch diese Zellen nicht mehr lysieren kann. In jedem Fall wäre das alpha-2 PAG ein Indikator für die Aktivität des Immunsystems.

Eine sichere Interpretation der Ergebnisse in verschiedenen histologischen Stadien wird schon durch den regional unterschiedlichen histologischen Aufbau des Nierenkarzinoms unmöglich, der bereits bei makroskopischer Inspektion ein typischerweise sehr buntes

Bild ergibt. Da im gleichen Tumor meist unterschiedliche histologische Stadien vorkommen, dürfte eine Verifizierung histologieabhängiger Ergebnisse, wenn überhaupt möglich, äußerst schwierig sein.

Für das alpha-2 PAG konnte neben der immunsuppressiven Wirkung in vitro eine solche auch in vivo nachgewiesen werden (48, 49), wobei als Produktionsort IgA-Plasmazellen in Brust-, Speicheldrüsen und Intestinum nachgewiesen wurden (50, 51, 52), nicht aber IgG- und IgM-Plasmazellen. Alpha-2 PAG wurde ferner in Sekreten von IgA-produzierenden Geweben, wie Kolostrum, Muttermilch, Speichel und Dünndarmsekreten gefunden. Diese Beobachtungen lassen an eine unbestimmte Rolle des alpha-2 PAG bei der Verantwortung für die Immunreaktivität im Darm denken (50). Es findet sich hier eine parallele Verteilung von alpha-2 PAG und IgA, welches unter anderem die Resorption von immunogenen Makromolekülen verhindert, so daß man diesen beiden Plasmazellprodukten die Funktion einer immunologischen Barriere im Gastrointestinaltrakt zuordnen kann (51), um eine Überstimulierung des Immunsystems durch den hohen Anfall von mikrobiologischen und Nahrungsmittelantigenen mittels Hemmung der T-Zell/Makrophagen-Interaktion zu verhindern (48). Einen deutlichen Hinweis für die Funktion des alpha-2 PAG als Indikator einer sekundären Immunantwort lieferte Beckmann (1976), der eine Korrelation zwischen dem Serumspiegel des alpha-2 PAG und der Inkompatibilität der mütterlichen und kindlichen ABO- und saure Phosphatase-Systeme fand. Je größer der Grad der Inkompatibilität, desto höher war der Serumspiegel des alpha-2 PAG (53).

Unter dem Eindruck dieser Gesichtspunkte, die bisher

über das alpha-2 PAG bekannt sind, muß man als Vertreter eines negativen Feed-Back-Systems im Bereich des Immunsystems verstehen, der einen kontrollierten Ablauf einer Immunantwort ermöglichen soll. Die Erhöhung des alpha-2 PAG im Falle der Metastasierung wäre demnach als ein Indikator einer physiologischen Begleit- oder Gegenreaktion der gesteigerten Immunreaktion zu interpretieren und nicht als wirksame immunsuppressive Substanz, die eine Metastasierung ermöglicht. Etwas Unsicherheit in die fast ausschließliche Betrachtung des alpha-2 PAG als Indikator einer sekundären Immunantwort bringt der Nachweis der in vitro Synthese des alpha-2 PAG durch humanes Mammakarzinomgewebe und die kultivierten Karzinomlinien MCF-7 und BT-20, der durch die Aufnahme von radioaktiv markiertem L-Leucin geführt wurde (54). Diese Ergebnisse stellen aber keinen Widerspruch zur bisherigen Betrachtung des alpha-2 PAG dar, wenn man unterstellt, daß die Produktion von alpha-2 PAG durch humanes Mammakarzinomgewebe und die kultivierten Karzinomlinien MCF-7 und BT-20 über Aktivierung von sonst stillgelegten Genen angeregt wurde. Eine solche Vorstellung ist aufgrund des Vorhandenseins der gesamten Erbinformation in jeder einzelnen Zelle durchaus möglich. Da wegen der geringen Fallzahl der Patienten, bei denen gleichzeitig CEA und alpha-2 PAG bestimmt werden konnte, eine ausreichend sichere Korrelation nicht feststellbar ist, soll auf eine Diskussion dieser Ergebnisse im Einzelnen verzichtet werden. Allerdings findet die angesprochene vorsichtige Tendenz der Korrelation von hohem alpha-2 PAG mit nicht meßbar niedrigem CEA ihre Entsprechung in

der Verteilung der Einzelwerte in den verschiedenen Tumorstadien.

Es besteht der Hinweis, daß es sich bei nicht meßbar niedrigem CEA und stark erhöhtem alpha-2 PAG um ein sehr weit fortgeschrittenes Tumorstadium handelt.

Die Verlaufskontrolle zeigte mit Ausnahme einer unmittelbar postoperativen, sehr kurzfristigen und wahrscheinlich unspezifischen Erniedrigung des alpha-2 PAG keinen charakteristischen Verlauf (Abb. 9). Eine Beeinflussung der postoperativen Werte wäre auch durch peri- oder postoperative Transfusion von Blut oder Plasmaderivaten möglich.

Beim Blasenkarzinom zeigen die in nur ca. 26% der Fälle leicht erhöhten CEA-Serumwerte die geringe Sensitivität in Einklang mit den bisher veröffentlichten Untersuchungen (55). Dieser geringe Wert wird durch die unspezifischen Erhöhungen bei Rauchern, Harnwegsinfekten und anderen benignen Erkrankungen des Alters weiter vermindert (18, 19, 20, 21). Der Übergang von membrangebundenem CEA in cytoplasmatisch gelegenes CEA bei fortgeschrittenen Tumorstadien und höherer Malignität (46) bedingt beim Blasenkarzinom anscheinend keine erhöhte Abgabe ins Serum.

Die gleichmäßige Verteilung der CEA-Werte auf die verschiedenen Stadien des Blasenkarzinoms zeigte im Gegensatz zu den Tumoren des Darm-Traktes keine Korrelation mit Tumorwachstum, Progression, Regression oder erfolgreicher Therapie. Den gleichen Sachverhalt ergibt die Gewebspositivität des CEA beim papillären Blasenkarzinom, die ebenfalls keine Korrelation mit Staging, Grading oder klinischem Verlauf aufweist (56).

Die gefundenen Ergebnisse stehen im scheinbaren Widerspruch zu den Ergebnissen über die Bedeutung des Verlusts von ABO-Antigenen bei fortgeschrittenen Tumorstadien, auf die u. a. von Wiley et al. (56) bereits mehrfach hingewiesen wurde, wenn man berücksichtigt, daß immunchemische Untersuchungen die Betrachtungen des CEA als inkomplettes Blutgruppenantigen des ABO-Systems unterstützen (57). Hierbei kam es beim Vorhandensein von ABO-Antigenen niemals zum Rezidiv eines Papilloms, während sich in 15 von 17 Fällen bei denen kein ABO-Antigen vorhanden war, ein invasives Karzinom entwickelte. 22 von 48 Patienten waren ABO-Antigen positiv und befanden sich alle im nichtinvasiven Stadium 0, wobei 21 davon sich in den histologischen Stadien GI und GII befanden. Eine teilweise Bestätigung dieser Ergebnisse ergab sich durch den Verlust der ABO-Antigene in sehr frühen Stadien der Blasenkarzinomentwicklung (58) und der Tatsache, daß 50% aller Blasenkarzinome bei Patienten mit der Blutgruppe 0 entstehen. Der Nachweis von CEA im Tumor erbrachte hingegen keine Korrelation mit Staging, Grading oder klinischem Verlauf (56). Wie diese Ergebnisse gedeutet werden müssen, bleibt angesichts der scheinbaren Gegensätzlichkeit offen. Unter diesen Bedingungen scheint die Serum-CEA-Bestimmung beim Blasenkarzinom bedeutungslos. Die Bestimmung des alpha-2 PAG beim Blasenkarzinom ergab mit ca. 47% erhöhten Werten oberhalb des 95%-Bereiches eine bessere Sensitivität, wobei die höheren alpha-2 PAG-Konzentrationen sich mehr in den früheren Tumorstadien zeigten. Am deutlichsten tritt dies in der Frage der Metastasierung zu Tage (Abb. 11),

wobei sich nicht nur bei den Mittelwerten, sondern auch bei über 50% der Einzelwerte eine Erhöhung des alpha-2 PAG im Stadium M0 gegenüber dem Höchstwert des Stadium M1 zeigte. Im Kruskal-Wallis-Test ergab sich zwischen den Stadien M0 und M1 ein signifikanter Unterschied mit einem $p < 0,05$, wobei im Dunns-Test, einer zusätzlichen Überprüfung der Irrtumswahrscheinlichkeit, ein $p < 0,05$ nur äußerst knapp nicht bestätigt werden konnte (Z-Wert/ 2,47; gefordert: 2,58). Diese Ergebnisse erfordern die Wiederholung der Bestimmung des alpha-2 PAG beim Blasenkarzinom in einem größeren Kollektiv mit einem optimierten Staging besonders in Bezug auf die Frage der Metastasierung, wobei das Vorhandensein von klinisch nicht feststellbaren Metastasen eine nicht ausschaltbare Durchmischung von Ergebnissen zur Folge hat. Betrachtet man das alpha-2 PAG, wie bereits erwähnt, als Indikator der sekundären Immunantwort auf die Interaktion von tumortragendem Organismus und Tumor, so wird die Hypothese bestärkt, daß die Immunabwehr sich im Falle der Metastasierung beim Blasenkarzinom in einem deutlich verminderten Funktionszustand befindet. Ergänzt werden diese Ergebnisse durch Untersuchungen über die Reaktivität von DNCB-Hauttests bei fortgeschrittenen Stadien des Blasenkarzinoms (59). Auch diese Ergebnisse sprechen für eine Abnahme der Reaktivität des Immunsystems in fortgeschrittenen Tumorstadien. Die in vitro (28b, 31, 32) und in vivo (48, 49) nachgewiesene immunsuppressive Wirkung des alpha-2 PAG steht damit im Falle der Metastasierung in keinem ursächlichen Zusammenhang. Diese Ergebnisse stehen damit im

Gegensatz zu Untersuchungen über Tumoren von Mamma, Magen und Darm (60), bei denen es mit Fortschreiten des Tumors zu einem Anstieg des alpha-2 PAG kam. Der ebenfalls dokumentierte Abfall von erhöhten Werten nach kurativer Therapie findet sich im Langzeitverlauf beim Blasenkarzinom wieder, da es bei 8 von 10 Patienten mit einem erhöhten alpha-2 PAG innerhalb eines Zeitraumes von maximal 8 Monaten zu einem deutlichen Abfall dieser Werte kam (Abb. 13). Dieser postoperative Abfall belegt die Verminderung der Immunabwehr nach Reduzierung oder völliger Entfernung der Tumormasse. Ob die verminderte Fähigkeit zur Immunantwort Ursache oder Folge der Entstehung des Blasenkarzinoms ist, läßt sich in diesem Zusammenhang nicht beantworten.

Die drei entscheidenden Ergebnisse für deren Interpretation sind die relativ stärkere Erhöhung des alpha-2 PAG in frühen Tumorstadien (Abb. 10, 11, 12) und der Abfall des alpha-2 PAG sowohl postoperativ nach Reduzierung der Tumormasse als auch nach stattgefundener Metastasierung. Im Ganzen war die Reaktion des Immunsystems beim Blasenkarzinom zwar geringer (Mittelwert des alpha-2 PAG: 5,0 ug/ml) als beim Nierenkarzinom (9,8 ug/ml), aber dennoch ein deutlicher signifikanter Hinweis auf dessen Immunogenität. Die fehlende Reaktion des Immunsystems bei systematischer Metastasierung kann sich im Rahmen einer immer stärker zunehmender Schädigung des Immunsystems, entweder primär oder durch Stoffwechselprodukte des Tumors ereignen, wobei der Versuch einer Differenzierung wichtige Hinweise für Diagnostik und Therapie erbringen könnte. Wesentliche Berück-

sichtigung müssen in diesem Zusammenhang die Abnahme des CEA, bis zum Verschwinden aus dem Serum, bei fortschreitendem Nierenkarzinom und der im Vergleich zum Blasenkarzinom gegensätzliche Anstieg des alpha-2 PAG besonders bei Eintritt der Metastasierung des Nierenkarzinoms finden. Wie aus den gemessenen Werten des alpha-2 PAG ersichtlich ist, findet eine deutliche Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem Tumor in den meisten Fällen statt, wobei diese sich im Falle der Metastasierung sogar noch deutlich erhöht. Die Granulozytenphagozytose ist in den fortgeschrittenen Stadien ebenfalls vermindert (61). Es kann deshalb in der Frage über die Ursache der Tumorprogression keinen Zweifel darüber geben, ob eine immunologische Abwehr stattfindet, sondern nur darüber, warum diese nicht stark genug ist, um alle Karzinomzellen zu zerstören.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Messung von CEA und alpha-2 PAG bei Nieren- und Blasenkarzinom wurden Ergebnisse gefunden, die sich in ihrer Bedeutung keineswegs mit denen der CEA-Bestimmung bei Karzinomen des Gastrointestinal- und des Respirationstraktes vergleichen lassen. Während die Konzentration von alpha-2 PAG und damit die Aktivität des Immunsystems beim Nierenkarzinom, am deutlichsten im Falle der Metastasierung, eine positive Korrelation erfuhr, zeigte das CEA eine deutliche Verminderung im Laufe der Tumorprogression. Eine Erhöhung des alpha-2 PAG über 20 $\mu\text{g/ml}$ bei männlichen Patienten mit Nierenkarzinom scheint ein fast zwingender Hinweis auf eine stattgefundene Metastasierung zu sein.

Eine Überprüfung der histologischen Einteilung scheint aufgrund der teilweise stark polarisierten Ergebnisse in den einzelnen histologischen Stadien nötig.

Eine zum Teil gegensätzliche Relation zeigte sich beim Blasenkarzinom. Während die Serumbestimmung des CEA bedeutungslos erscheint, kommt es im Falle der Metastasierung zu einer Erniedrigung des alpha-2 PAG, was eine deutlich verminderte Immunreaktivität bedeutet. Ob diese Verminderung des alpha-2 PAG in der Verlaufskontrolle des Blasenkarzinoms klinische Bedeutung erlangen kann, erscheint zweifelhaft. Eine anderweitige deutliche Korrelation des alpha-2 PAG mit Staging, Grading oder Verlauf des Blasenkarzinoms besteht nicht.

Nach den vorliegenden Ergebnissen sollte das alpha-2 .
PAG nicht als eine für die Metastasierung ursächliche
immunsuppressive Substanz, sondern als Indikator einer
physiologischen Begleit- oder Gegenregulation einer
gesteigerten Immunreagibilität betrachtet werden.

6. LITERATUR

1. Glenn, J. F.:
Clinical and surgical considerations of renal malignancy.
N. C. Med. B. 25:367 (1964)
2. McLaughlin, A.P.:
Tumors of the Kidney.
In: Strauss and Welt, Diseases of the Kidney.
3rd ed (Little Brown and Comp., 1979)
3. Rattenhuber, U., H.-W. Bauer und E. Krebs:
Symptomatologie des Nierenkarzinoms
In: Diagnostik und Therapie des Nierenkarzinoms
(Zuckschwerdt, 1981. Klinische und experimentelle Urologie; Bd. 2)
4. Bennington, J. L. and Kradjian, R. M.:
Renal Carcinomas (Saunders, Philadelphia 1967)
5. Patel, N. P. and Lavengood, R. W.:
Renal cellcarcinoma. Natural history and results of treatment.
J. Urol. 119: 722 - 726 (1978)
6. Grabstald, H.:
Experimental aspects of renal tumors.
3. Surg. Oncol. 5: 509 (1973)

7. Merrin, C. E.:
Renal neoplasmas.
In: Javadpour, Principles and Management of
Urologic Cancer.
(The Williams/Wilkins Company, 1979)
8. Cranston, W. J., Luff, R. H., Dwen, O. and
Rawlins, M. D.:
Studies on the pathogenesis of fever in renal
cell carcinoma
Clin. Sci. Mal. Med. 45: 459 (1973)
9. Stauffer, M. H.:
Nephrogenic Hepatosplenomegaly
Gastroenterology 40:694 (1961)
10. Schmiedt, E.:
Diagnostik und Therapie des Nierenkarzinoms
(Zuckschwerdt, 1981. Klinische und experimentelle
Urologie; Bd. 2)
11. Fidler, I. J.:
Tumor heterogeneity and the biology of cancer
invasion and metastasis.
Cancer Res. 38: 2651 (1978)
12. Rabes, H. M.:
Growth kinetics of human renal adenocarcinoma.
In: Sufirin and Beckley, Renal Adenocarcinoma. A
series of Workshops on the Biology of Human Cancer.
Report No. 10, p. 78.
(International Union against Cancer, Geneva, 1980)

13. Servadio, C.:
Chemotherapy of renal adenocarcinoma.
In: Sufrin and Beckley, Renal Adenocarcinoma, p. 199
(International Union against Cancer, Geneva, 1980)
14. Schröder, F. H.:
Tiermodelle für das menschliche Nierenkarzinom
In: Diagnostik und Therapie des Nierenkarzinoms
(Zuckschwerdt, 1981, Klinische und experimentelle
Urologie, Bd. 2).
15. Hohenfellner R. und E. J. Zingg:
Urologie in Klinik und Praxis
Maligne Tumoren der Harnblase
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 534-535
(1982)
16. Hollinshead, A., H. Miller, K. Thanner, O. Lee,
J. Mansia:
Soluble cell membrane antigens associated with
bladder cancer
Cancer Immunol. Immunother. 5: 81-93 (1978)
17. Takasugi, M., M. R. Mickey, P. I. Terasaki:
Studies on specificity of cell mediated immunity
to human tumors
J. nat. Cancer Inst. 53: 1527-1536 (1974)
18. Gold, P. and Freedman, S. O.:
Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human
digestive System
J. Exp. Med. 122: 467-481 (1965)

19. Kleist, v. S., et Burtin, P.:
Mise en evidence dans les turneus coliques
humaines d'antigenes non presents dans la
muqueuse colique de l'adulte normal.
C. R. Aca. Sci. (Paris) 263: 1543-1546 (1966)
20. Tornita, J. George, S. Tribby, I. I. Stall,
W. T. McCarthy, M. and Anderson B.:
Immunochemical characterisation of CEA obtained
from tissue culture
In: CEA und andere Tumormarker, by G. Uhlenbruck
und G. Wintzer, eds., Tumor Diagnostik Verlag,
Leonberg, p. 37 (1980)
21. Havemann, K.:
Immunologische Verfahren zur Diagnose und Verlaufs-
beurteilung von Tumoren
In: Barkow und Gaul (Edit)
VIII. Medicinale 1978, Medice Hausdruck
22. Bohn, H., W. Winckler:
Isolierung und Charakterisierung des schwanger-
schaftsassozierten Alpha-2-Glykoproteins
Blut 33: 33 (1976)
23. Berne, B. H.:
Alpha-2 pregnoblogulin-A Pregnancy-associated
macroglobulin elevated by estrogen and oral
contraceptive administration.
J. Internat. Res. Commun. 1: 26 (1973)

24. Bohn, H.:

Nachweis und Charakterisierung von Schwangerschaftsproteinen in der menschlichen Placenta sowie ihre quantitative immunologische Bestimmung im Serum schwangerer Frauen.

Arch. Gynäk. 218: 440 (1971)

25. Bundschuh, G.:

Xh - ein genetisch determiniertes Alpha-2 Globulin
Acta. Biol. Med. Germ. 17: 349 (1966)

26. Horne, C. H. W., A. L. C. McLay, H. B. Tavadia,
J. Carmichael, A. C. Mallison, A. A. C. Y. Laiwah,
M. A. Thomas, R. N. M. McSween:

Studies on pregnancy associated globulin.

Clin. Exp. Immunol. 13: 603 (1973)

27. Stimson, W. H., Eubank Scott:

The Isolation and Partial Charakterisation of a
new Alpha-Macroglobulin from Human Pregnancy Serum
FEBS Letters 23: 298 (1972)

28a. Straube, W., B. Klausch, R. Hofmann, K. Brock:

Immunchemische Untersuchungen zum Problem der
Pregnancy-Zone VI.

Arch. Gynäk. 212: 246 (1972)

28b. Straube, W., B. Klausch, R. Hofmann, K. Brock:

Immunchemische Untersuchungen zum Problem der
Pregnancy-Zone X.

Arch. Gynäk. 218: 313 (1975)

29. Berne, B. H., H. Bohn, R. Hofmann, B. Klausch,
W. Straube, Ch. H. W. Horne, R. Kasukawa,
Ch. Rittner, W. H. Stimson, G. H. Than:
Standardisation of nomenclature for pregnancy-
associated alpha-2-glykoprotein
Lancet 1, 367 (1975)

30. Stimson, W. H., J. C. Blackstock:
Synthesis of a Pregnancy-associated Alpha-Macro-
globulin by Human Leucozytes.
Experientia 31: 371 (1975)

31. Schoultz, B. v., T. Stigbrand, A. Tärnvik:
Inhibition of PHA-induced lymphocyte stimulation
by the pregnancy zone protein.
FEBS Lett. 38: 23 (1973)

32. Than, G. H., I. F. Czaba, D. G. Sabo, M. Ambrus,
G. Bajatai:
In vitro suppression effect of pregnancy-associated
alpha-2-glykoprotein on the lymphocyte blastogenic
response.
I.R.C.S. med. Sci. 3: 309 (1975)

33. Bauer, H. W., I. Hasselblatt, K. J. Husfeld, H. Bohn:
Serologische Mamma-Karzinomverlaufskontrolle mit
Hilfe des schwangerschaftsassozierten alpha-2-
Glykoproteins.
Arch. Klin. Chir., Suppl. Chir. Forum 344: 69 (1977)

34. Damber, M. G., B. von Schoultz, T. Stigbrand:
On the occurrence of the pregnancy zone protein
(PZ) in gynecological cancer.
Arch. Gynecol. 221: 97 (1976)
35. Stimson, W. H.:
Variations in the level of a pregnancy-associated
alpha-macroglobulin in patients with cancer.
J. Clin. Path. 28: 868 (1975)
36. Than, G. N., I. F. Scaba, N. J. Karg, P. F. Novak:
Quantitative serum levels of pregnancy-associated
alpha-2-globulin in patients with benign and
malignant tumours.
Arch. Gynecol. 218: 125 (1975)
37. Tatra, G.:
Das Verhalten der Serumkonzentration des schwanger-
schaftsassozierten alpha-2-Glykoproteins (alpha-2
PAG) beim Zervixkarzinom.
Wiener Klin. Wochenschr. 92: 314 (1980)
38. Bauer, H. W., C. Gropp, A. Sieber, H. Bohn:
Alpha-2 PAG-Bestimmungen zur Verlaufskontrolle des
Bronchialkarzinoms.
Thoraxchirurgie 25: 139 (1977)
39. Bauer, H. W., K. E. M. Deutschmann, H. H. Peter,
H. Bohn:
Pregnancy associated alpha-2-glykoprotein in
malignant melanoma.
Europ. J. Cancer 15:123 (1979)

40. Stimson, W. H.:
Correlation of the Blood-level of a Pregnancy-associated Alpha-Macroglobulin with the clinical course of Cancer Patients.
Lancet I: 777 (1975)
41. Primus, F. J., E. S. Newman, H. J. Hansen:
Affinity in radioimmunoassay of antibody-cross-reactive with carcinomembryonic antigen and colon carcinoma antigen-III
J. Immunol. 118, 55 (1977)
42. Sachs, L.:
Angewandte Statistik: Statistische Methoden und ihre Anwendungen
Berlin Springer-Verlag, 5. Auflage 238-240 (1978)
43. Hermanek, P., Sigel, A., and Cheplas, S.:
Combined staging and grading of renal cell carcinoma
Z. Krebsforsch. 87: 193-196 (1976)
44. Meister, P.:
Nierenkarzinom: Pathologische Anatomie
In: Diagnostik und Therapie des Nierenkarzinoms
Zuckschwerdt 1981, Klinische und experimentelle Urologie, Bd. 2
45. Benacerraf, B., Unanue, E. R.:
Immunologie
Walter de Gruyter, Berlin-New York 1982

46. Wintzer, G., Uhlenbruck, G.:
Immunologische Aspekte des Carcinoembryonalen
Antigens
In: CEA und andere Tumormarker
Symposium Köln 1980, Tumor Diagnostik Verlag
47. Bauer, H. W.:
The Pregnancy-associated Alpha-2-Glycoprotein -
A Tumor-Marker
Klin. Wochenschrift 59, 149-155 (1981)
48. Svendsen, P., T. Stigbrand, B. Teisner, J. Folker-
son, M.-G. Damber, B. von Schoultz, E. Kemp und
S.-E. Svehag
Immunosuppressive effect of human pregnancy zone
protein on H-2 incompatible mouse heart allografts
Acta Pathol. Microbiol. Scand. 86:199-201 (1978)
49. Stimson, W. H.:
Immunosuppressive effect of pregnancy-associated
alpha-2 macroglobulin
Lancet. 11, 989 (1975)
50. Horne, C. H. W., Armstrong, S. S., Thomson, A. W.,
Thompson, W. D.:
IgA plasma-cells contain the serum-protein pregnancy-
associated alpha-2 glycoprotein (alpha-2 PAG)
Journal of Pathology, 138: 69 (1982)

51. Armstrong, S. S., Brunt, P. W., Mowat, N. A. G.,
Recht, F. A., Horne, C. H. W.:
Pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein and
IgA - Their parallel distribution in the human
gastrointestinal tract
Annals of the New York Academy of Sciences, 417:
169-181 (1983)
52. Horne, C. H. W., Armstrong, S. S., Thomson, A. W.,
Thompson, W. D.:
Detection of pregnancy associated alpha-2-glyco-
protein, an immunosuppressive agent, in IgA pro-
ducing plasma-cells and in body secretions
Clin. Exp. Immunol. 51, 631-638 (1983)
53. Beckmann, G.:
The pregnancy zone protein and abortion.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 53, 177-180 (1976)
54. Scarcione, E. J., Delluomo, D., Zloty, M.:
Pregnancy-associated alpha-2 glycoprotein -
Synthesis by human breast cancer tissue and
cultured cell lines.
Int. J. Cancer, 31 (2), 143-147 (1983):
55. Jakse, G., Rauschmeier, H., Rosmanith, P.,
Hofstaedter, F.:
Determination of carcinoembryonic antigen in
tissue, serum and urine in patients with transi-
tional cell carcinoma of the urinary bladder.
Urol. Int. 38 (3), 121-5 (1983)

56. Wiley, E. L., Mendelsohn, G., Droller, M. J.,
Eggleston, J. C.:
Immunoperoxidase detection of carcinoembryonic
antigen and blood group substances in papillary
transitional cell carcinoma of the bladder.
J. Urol. 128 (2), 276-280 (1982)
57. Naktsu, H., Kobayashi, I., Onishi, J., Igawa, M.,
Ito, H., Tahara, E., Nihira, H.:
ABO(H)-blood group antigens and carcinoembryonic
antigens as indicators of malignant potential in
patients with transitional cell carcinoma of the
bladder.
J. Urol. 131 (2), 252-257 (1984)
58. Hofstaedter, F., Jakse, G.:
Die Bedeutung der ABH-Antigene und des CEA für die
Prognose der Urotheltumoren.
Wien. Klin. Wochenschr. 94(14), 366-368 (1982)
59. Flamm, J., P. Sagaster, M. Micksche:
The value of DNCB-Test in Bladder Cancer
Urol. Int. 39: 257-263 (1984)
60. Shimizu, Y., Oshima, K., Nakano, Y., Fujita, M.,
Taguchi, T.:
Significance of pregnancy-associated alpha-2-
glycoprotein in patients with breast, gastric
and colorectal cancer.
Biken J. 24 (3), 95-102 (1981)

61. Friedrich, A., Schaening, B., Sengebusch, B.,
Glass, W.:
In-vitro-Untersuchungen der Granulozytenphago-
zytose bei Patienten mit malignen Tumoren.
Folia Haematol. (Leipzig), 110 (3), 402-412 (1983)

LEBENS LAUF

Dirk Reichel	geboren am 9.10.1957 in Essen als Sohn des Diplom-Ingenieurs Günter Reichel und seiner Ehefrau Dr. med. Anna Margarethe Reichel, geb. Täuber.
Schulbildung	Volksschule an der Stuntzstraße in München-Bogenhausen von 1964 bis 1968, Luitpoldgymnasium München von 1968 bis 1977 mit abschließendem Abitur.
Bundeswehr	Vom 1. Juli 1977 bis 30. September 1978 beim Gebirgspionierbataillon 8 in Brannenburg am Inn.
Studium	Medizinstudium an der Ludwig- Maximilian-Universität München von November 1978 bis Oktober 1984 mit abschließender ärztlicher Prüfung nach 12 Semestern.
Bisherige Tätigkeit	Von Januar bis Juni 1985 als freier Mitarbeiter bei einem Praktischen Arzt. Juli und August 1985 als Gastarzt in der III. Medizinischen Abtei- lung des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen bei Prof. Dr. K. D. Hepp. Seit September 1985 in der 1. Me- dizinischen Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Neuperlach bei Prof. Dr. R. Ottenjann.

